

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Juli 2001 (19.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/51095 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 51/04**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00285

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Januar 2001 (11.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 012 939.6 13. Januar 2000 (13.01.2000) DE

(71) Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: **PLATZEK, Johannes**; Grottkauer Strasse 55,
12621 Berlin (DE). **SCHMITT-WILLICH, Heribert**;
Görresstrasse 20, 12161 Berlin (DE). **NIEBALLA,**
Ulrich; Gosslerstrasse 28 A, 14195 Berlin (DE). **EBERT,**
Wolfgang; Ernst-Thälmann-Platz 2, 15831 Mahlow (DE).
WEINMANN, Hanns-Joachim; Westhofener Weg 23,
14129 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: PARAMAGNETIC DOTA DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL AGENTS CONTAINING THE SAME, METHODS
FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE FOR THE MR IMAGING OF NECROSIS AND INFARCTION

(54) Bezeichnung: PARAMAGNETISCHE DOTA-DERIVATE, DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE MITTEL,
VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG FÜR DAS NEKROSE- UND INFARKT-MR-IMA-
GING

(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I) Ar-(L-K)_n, wherein K represents a cyclic non-radioactive metal complex of the DOTA type, L represents a linker, Ar represents an aromatic radical, which contains a polycondensed aromatic compound, and n represents the numbers 1 or 2. The invention also relates to diagnostic agents containing these compounds, to their use for the MR imaging of necrosis and infarction, and to methods for producing these compounds and agents.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I) Ar-(L-K)_n, worin K einen cyclischen nicht-radioaktiven Metallkomplex vom DOTA-Typ, L einen Linker, Ar einen aromatischen Rest, der einen polykondensierten Aromaten enthält und n die Ziffern 1 oder 2 bedeuten, diese Verbindungen enthaltende diagnostische Mittel, ihre Verwendung für das Nekrose- und Infarkt-MR-Imaging sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel.



WO 01/51095 A2

Paramagnetische DOTA-Derivate, diese enthaltende pharmazeutische Mittel, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung für das Nekrose- und Infarkt-MR-Imaging

5

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt paramagnetische DOTA-Derivate, diese enthaltende pharmazeutische Mittel, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung für das Nekrose- und Infarkt-MR-Imaging.

10

Detektion, Lokalisierung und Überwachung von Nekrosen oder Infarkten ist ein wichtiger Bereich in der Medizin. So ist der Myokardinfarkt nicht ein stationärer Vorgang, sondern ein dynamischer Prozess, der sich über einen längeren Zeitraum - Wochen bis Monate erstreckt. Der Infarkt verläuft in Phasen, die nicht scharf voneinander getrennt, sondern überlappend sind. Die erste Phase, die Entwicklung des Myokardinfarktes, umfaßt die 24 Stunden nach dem Infarkt, in denen die Zerstörung sich wie eine Welle vom Subendocard zum Myocard ausbreitet. Die zweite Phase, der bereits bestehende Infarkt, umfaßt die Stabilisierung des Bereiches, in dem Faserbildung (Fibrose) als Heilprozess erfolgt. Die dritte Phase, der ausgeheilte Infarkt, beginnt, nachdem alles zerstörte Gewebe durch fibröses Narbengewebe ersetzt ist. In dieser Periode findet eine umfangreiche Restrukturierung statt.

25

Bis heute ist kein präzises und zuverlässiges Verfahren bekannt, das die aktuelle Phase eines Myokardinfarktes am lebenden Patienten bestimmbar macht. Für die Beurteilung eines Myocardinfarktes ist es von entscheidender Bedeutung zu wissen, wie groß der Anteil des bei dem Infarkt untergegangenen (verlorenen) Gewebes ist und an welcher Stelle der Verlust erfolgte, denn von dieser Kenntnis hängt die Art der Therapie ab. Infarkte erfolgen nicht nur im Myokard, sondern auch in anderen Geweben, besonders jedoch im Hirn.

30

Während der Infarkt in gewissem Umfang heilbar ist, können bei einer Nekrose, dem lokal begrenzten Gewebetod, nur die schädlichen Folgen für den

Restorganismus verhindert oder wenigstens gemildert werden. Nekrosen können auf vielfache Weise entstehen: durch Verletzungen, Chemikalien, Sauerstoffdefizit oder Strahlung.

- 5 Wie beim Infarkt ist die Kenntnis von Umfang und Art einer Nekrose wichtig für das weitere ärztliche Vorgehen. Schon früh erfolgten daher Versuche, Detektion und Lokalisation von Infarkten und Nekrosen durch Einsatz von Kontrastmitteln bei nichtinvasiven Verfahren wie Szintigraphie oder MRI zu verbessern. In der Literatur nehmen die Versuche, Porphyrine für das Nekroseimaging
10 einzusetzen, einen großen Raum ein. Die erzielten Resultate ergeben jedoch ein widersprüchliches Bild.

So beschreiben Winkelman und Hayes in Nature, 200, 903 (1967), daß sich Mn-5,10,15,20-Tetrakis (4-sulfonatophenyl)-porphyrin (TPPS) selektiv im nekrotischen Teil eines Tumors anreichert. Lyon et al., Magn. Res. Med. 4, 24
15 (1987) dagegen beobachteten, daß sich Mn-TPPS im Körper verteilt, und zwar in Niere, Leber, Tumor und nur zu einem geringen Teil in den Muskeln. Interessant ist dabei, daß die Konzentration im Tumor erst am 4. Tag ihr Maximum erreicht und das auch nur, nachdem die Autoren die Dosis auf 0,2 mmol/kg gesteigert hatten. Die Autoren sprechen daher auch von einer
20 offenbar nichtspezifischen Aufnahme des TPPS in den Tumor.

Bockhorst et al., wiederum berichten in Acta Neurochir. 1994 [Suppl.] 60, 347, daß MnTPPS selektiv an Tumorzellen bindet. Foster et al., J. Nucl. Med. 26, 756
25 (1985), ihrerseits fanden, daß sich In-111 5,10,15,20-Tetrakis (4-N-methylpyridinium)-porphyrin (TMPyP) nicht im nekrotischen Teil, sondern in den lebenden Randschichten anreichert.

Daraus zu folgern, daß eine Porphyrintyp - Gewebe abhängige Wechselwirkung besteht, ist also nicht zwingend.

30

In Circulation, Vol. 90, No. 4, 1994, Part 2, Page 1468, Abstr. No. 2512, berichten Ni et al., daß sie mit einem Mn-Tetraphenyl-porphyrin (Mn-TTP) und

einem Gd-Mesoporphyrin (in DE 4232925 Beispiel 1c) (Gd-MP) Infarktbereiche gut darstellen können.

Beide Substanzen sind Gegenstand der Anmeldung WO 95/31219.

- 5 In DE 19824653 werden radioaktiv markierte Mesoporphyrin -IX-derivate als nekroseaffine Verbindungen beschrieben und für die Strahlentherapie eingesetzt.

Bei szintigraphischen Verfahren liegt die für diagnostische Zwecke eingesetzte Dosis im Nanomolbereich. Die Verträglichkeit der Substanzen spielt daher nur
10 eine untergeordnete Rolle. Beim MR-imaging liegt die Dosis jedoch im Millimolbereich. Hier spielt die Verträglichkeit eine ganz entscheidende Rolle.

Die für MnTPP bzw. MnTPPS bestimmten geringen akuten Verträglichkeiten (LD50) schließen ihre Verwendung am Menschen aus.

15

Hinzu kommt, daß Porphyrine - wie auch z.B. Gd-Mesoporphyrin - dazu neigen, sich in der Haut abzulagern, was zu einer Photosensibilisierung und Verfärbung führt. Diese Effekte können Tage, ja sogar Wochen andauern. Bei
szintigraphischen Verfahren würde dieser Effekt infolge der geringen Dosis ohne
20 Bedeutung sein. Gegen eine breite Anwendung szintigraphischer Verfahren spricht jedoch, daß die Auflösung einer Gamma-Kamera sehr viel geringer als die ist, die beim MR-imaging zu erreichen ist.

Für das MR-imaging des Myocardinfarktes fanden auch die Gd-Komplexe der
25 DTPA (K. Bockhorst et al., Acta Neurochir. (1997) Suppl., 60:347-349); De Roos et al., Radiology 1989; 172:717-720) und ihres Bis(methylamids) (M. Saeed et al., Radiology, 1992; 182:675-683) Verwendung. Es zeigte sich, daß beide Kontrastmittel nur in einem engen Zeitfenster eine Differenzierung zwischen gesundem und infarziertem Gewebe ermöglichen. Vergleichbare Resultate
30 wurden auch mit der Manganverbindung der DTPA (Immunomedics, WO 94/22490) und der DPDP (Radiology 1989; 172:59-64) erreicht.

Eine deutliche Verbesserung erzielten Weissleder et al., Radiology 1992; 182:675-683, die Antimyosin an Eisenoxide (MION) koppelten. Aufgrund seiner spezifischen Struktur ist dieses Kontrastmittel nicht für das Nekroseimaging geeignet.

5

Es besteht daher der dringende Bedarf, Verbindungen für das MR-Infarkt- und Nekrose-imaging zu haben die:

- sehr gut verträglich sind,
- 10 nicht phototoxisch sind,
- chemisch stabil sind,
- vollständig ausgeschieden werden,
- sich in Nekrosen anreichern,
- sich nicht in der Haut anreichern,
- 15 eine hohe Relaxivity besitzen,
- eine hohe Wasserlöslichkeit zeigen,
- ein weites Zeitfenster für die Messung liefern,
- eine gute Differenzierung zwischen gesundem
- und nekrotischem/infarziertem Gewebe ermöglichen.

20

Die Aufgabe der Erfindung wird überraschenderweise gelöst durch die Verbindungen der allgemeinen Formel I



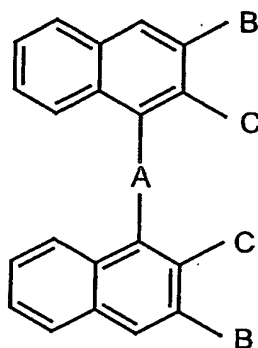
worin

- 25 K : einen cyclischen nicht-radioaktiven Metallkomplex vom DOTA-Typ,
- L : einen Linker,
- Ar einen aromatischen Rest, der mindestens einen polykondensierten Aromaten enthält und
- 30 n : die Ziffern 1 oder 2 bedeuten.

Unter polykondensierten Aromaten sind – wie allgemein bekannt – Verbindungen wie z.B. Naphthalin, Fluoren, Anthracen, Phenanthren zu

verstehen. Vorzugsweise enthalten die Verbindungen der allgemeinen Formel I ein bis zwei polykondensierte Aromaten. Zusätzlich können sie noch weitere Phenylgruppen enthalten.

5 Ar steht bevorzugt für einen Rest



mit der Bedeutung

A: eine direkte Bindung ,

eine Methylengruppe $-\text{CH}_2-$,

10 eine Dimethylenethergruppe $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

B: ein Wasserstoffatom ,

eine Carbonylgruppe $-\text{CO}-$,

C: eine Hydroxylgruppe $-\text{OH}$,

eine Sauerstofffunktion $-\text{O}-$,

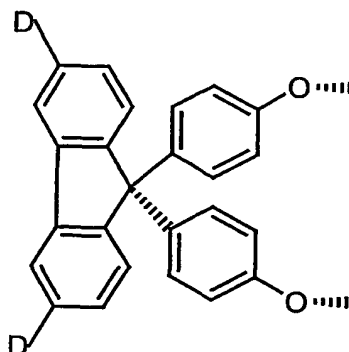
15 eine Ethergruppe $-\text{OR}^1$, worin R^1 einen Alkylrest mit 1-3

Kohlenstoffatomen bedeutet ,

wobei die Substituenten B und C im Molekül jeweils identisch sind,

für einen Rest

-6-



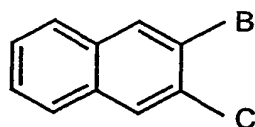
mit der Bedeutung

D: ein Wasserstoffatom,

eine Ethergruppe - OR¹, mit R¹ in der oben genannten Bedeutung,

5

für einen Rest



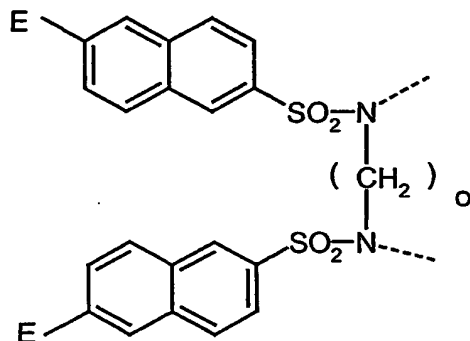
mit der Bedeutung

10

B und C wie oben beschrieben,

für einen Rest

-7-



mit der Bedeutung

E: ein Wasserstoffatom ,

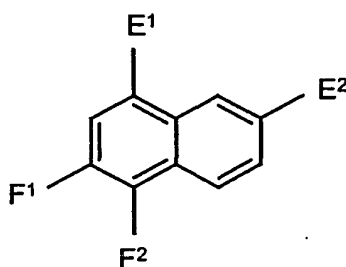
eine Ethergruppe - OR¹ ,

5 eine Dialkylaminogruppe N(R¹)₂, wobei R¹ die oben genannte
Bedeutung hat ,

o : eine Zahl zwischen 2 - 10 ,

für einen Rest

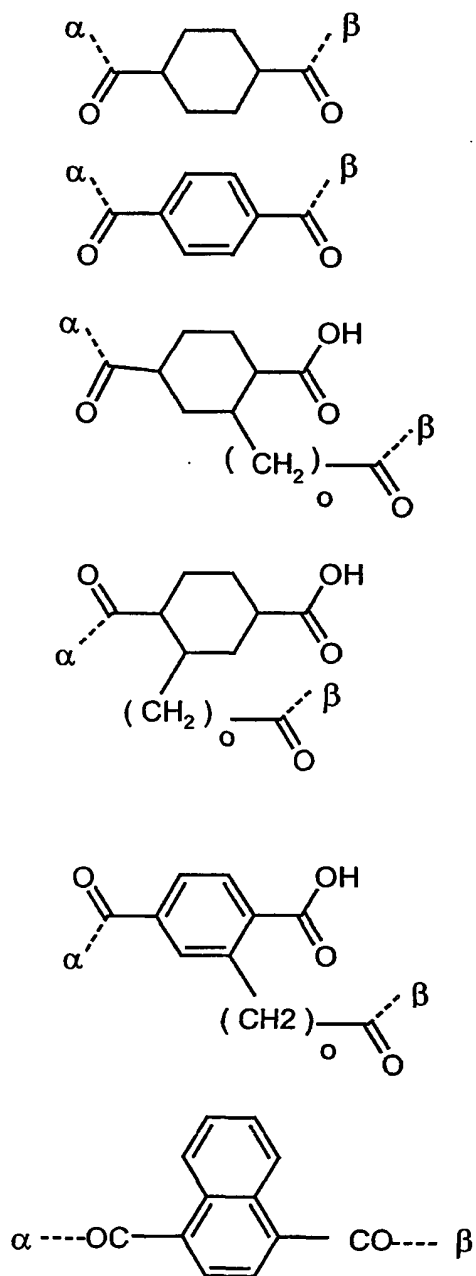
10



mit der Bedeutung

E¹ , E² : unabhängig voneinander in der Bedeutung von E,

F¹ , F² : unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom H oder die
15 Reste

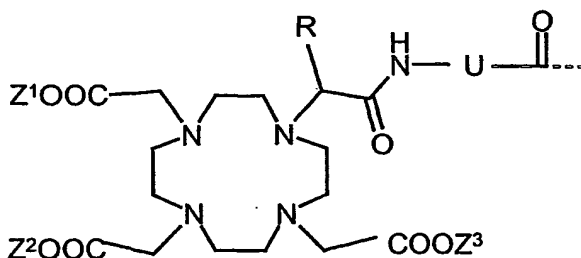


mit o in der oben genannten Bedeutung ,
 5 mit den Maßgaben, daß einer der Substituenten F¹ oder F² für ein

Wasserstoffatom steht und daß α die Bindungsstelle in Richtung zum Aromaten und β die Bindungsstelle in Richtung zum Metallkomplex bezeichnet.

5 K : steht bevorzugt für einen Metallkomplex

der allgemeinen Formel II



(II)

10

mit der Bedeutung

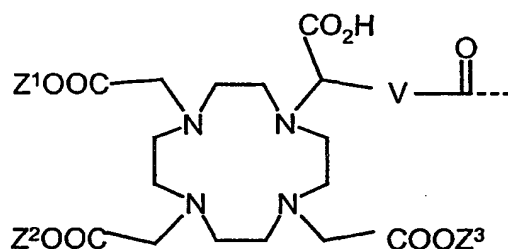
R : ein Wasserstoffatom ,
eine Methylgruppe,

Z¹, Z², Z³ : ein Metallionenequivalent der Ordnungszahlen 25 , 26 sowie
15 58 – 70,

U : eine C₁ - C₁₀- Kohlenstoffkette , linear oder verzweigt , gesättigt
oder ungesättigt, gegebenenfalls durch 1-2 Sauerstoffatome , durch
eine Phenylengruppe , durch eine Cyclohexylidengruppe , durch
ein oder zwei Gruppen -NH-CO-oder -CONH - unterbrochen ,
20 gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei -CO₂H - Gruppen,
mit ein bis drei Hydroxylgruppen, ein bis drei Methoxy- oder
Alkoxygruppen,

oder für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel III

25



(III)

mit der Bedeutung

Z^1, Z^2, Z^3 : wie oben angegeben,

- 5 V : eine Phenylen -, Phenylenoxymethyl - $-\delta\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-}\gamma\text{-}$ Gruppe ,
wobei γ die Bindungsstelle in Richtung zum Aromaten und δ die
Bindungsstelle in Richtung zum Metallkomplex angibt ,
eine $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ Kohlenstoffkette , linear oder verzweigt , gesättigt
oder ungesättigt, gegebenenfalls unterbrochen durch ein bis zwei
10 Sauerstoffatome , durch eine Phenylengruppe , durch eine
Cyclohexylidengruppe , durch ein oder zwei Gruppen $-\text{NH-CO-}$ -
oder $-\text{CONH-}$, gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei -
 CO_2H -Gruppen mit ein bis drei Hydroxylgruppen , ein bis drei
Methoxy-oderAlkoxygruppen.
- 15 L steht bevorzugt für einen Linker in der Bedeutung einer Hydrazingruppe -
 NHNH- , einer $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ -Kohlenstoffkette mit terminalen $-\text{NH-}$, die linear oder
verzweigt , gesättigt oder ungesättigt sein kann und gegebenenfalls durch 1-6
Sauerstoffatome, 1-2 Phenylengruppen, durch 1-2 Cyclohexylidengruppen,
durch 1-2 Gruppen $-\text{NH-CO-}$ oder $-\text{CONH-}$, durch 1-2 Gruppen - $\text{CH}_2\text{CONHNH-}$
20 oder - NHNHCOCH_2 - unterbrochen und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2
Hydroxylgruppen, mit 1-2 Methoxygruppen, mit 1-2 Carboxygruppen.

Gegebenenfalls im Molekül vorhandene Säuregruppen liegen gegebenenfalls
als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder
25 Aminosäureamide vor.

Bevorzugte Reste für L sind :

-NH-NH-

γ -CH₂-CONH-NH- δ

5 -NH-CH₂CH₂-NH-

-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-NH-

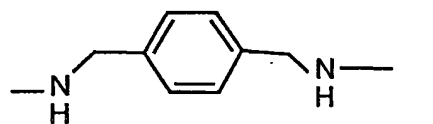
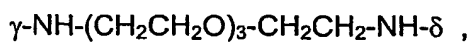
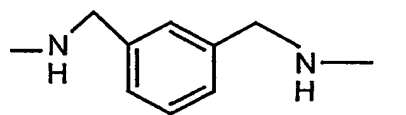
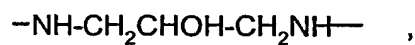
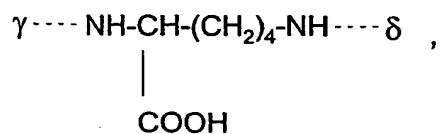
-NH-(CH₂)₃-NH-

-NH-(CH₂)₅-NH-

-NH-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH-

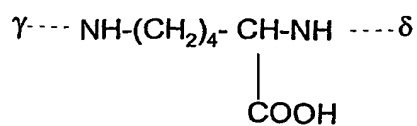
10 γ -NH-(CH₂)_k-CONH-(CH₂)_m-NH- δ mit k=1-10 ; m=0 - 10,

γ -NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂-NH- δ

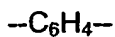


15

—



Bevorzugt steht U für die Gruppe:

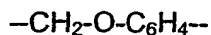


5

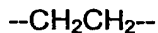


Besonders bevorzugt ist dabei die $-\text{CH}_2-$ -Gruppe.

10 Bevorzugt steht V für eine Gruppe:



15



20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen erfüllen die Anforderungen (s. o.) , die an Diagnostika für das Nekrose- und Infarkt imaging zu stellen sind.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Komplexe gegenüber den
 25 bislang bekannten, strukturell ähnlichen Verbindungen eine deutlich höhere Relaxivität. Da die Relaxivität als ein Maß für die Kontrastmittelwirksamkeit einer Verbindung angesehen werden kann, gelingt bei Verwendung der erfindungsgemäßen Komplexe im Bereich der NMR-Diagnostik eine vergleichbare, positive Signalbeeinflussung schon bei einer niedrigen Dosis.
 30 Dadurch vergrößert sich der Sicherheitsabstand signifikant, für den als Richtwert das Produkt aus Relaxivität und Verträglichkeit angesehen werden kann.

Gewünschtenfalls können die Carboxylgruppen, die nicht für die Komplexierung der Metallionen benötigt werden, als Ester, als Amide oder als Salze anorganischer oder organischer Basen vorliegen. Geeignete Esterreste sind solche mit 1 bis 6 C-Atomen, vorzugsweise die Ethylester. Geeignete
5 anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithium- und das Kaliumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin. Morpholin, Glucamin, N,N – Dimethylglucamin, insbesondere das Meglumin.

10

Zur Anwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in der NMR - Diagnostik muß das Zentralion des Komplexes K paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei - und drei - wertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 25, 26 und 58 - 70 .

15 Bevorzugt sind Eisen , Mangan und Gadolinium .
Besonders bevorzugt ist das Gadolinium .

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I

20

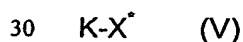


erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV

25

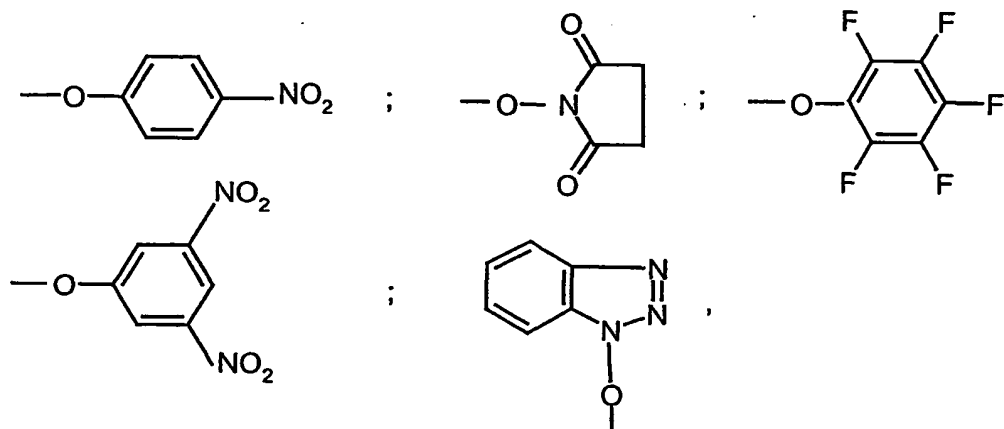


mit Komplexen oder Komplexbildnern der allgemeinen Formel V



worin

Ar, L, K und n die bereits beschriebene Bedeutung haben und X^* für eine Hydroxylgruppe oder eine die Carbonsäure aktivierende Gruppe wie z.B.



5

steht.

Die Umsetzung erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Amidbildung aus Aktivester und Amin wie sie beispielsweise in WO 98/24775 beschrieben wird. Hierdurch werden Metallcarbonsäureamide aus Säure und

10 Amin gegebenenfalls ohne Isolation der Aktivester erhalten.

Dabei wird ein Gemisch aus Metallkomplexcarbonsäure und mindestens einem lösungsvermittelnden Stoff in Dimethylsulfoxid mit einem wasserabspaltenden Reagenz, gegebenenfalls unter Zusatz eines Kupplungs-Hilfsstoffes,

15 vorbehandelt und anschließend mit einem Amin umgesetzt.

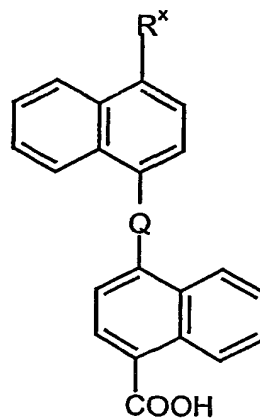
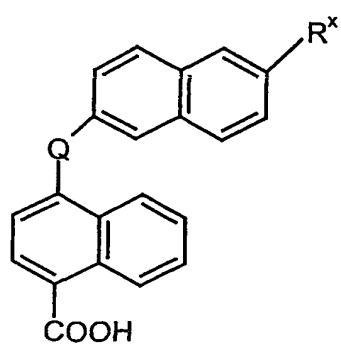
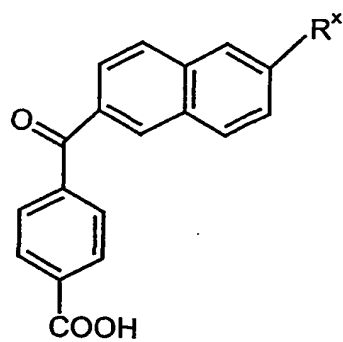
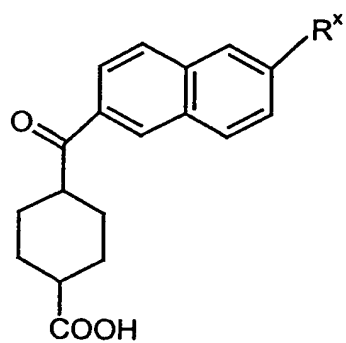
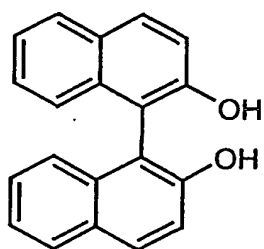
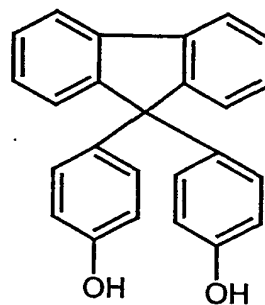
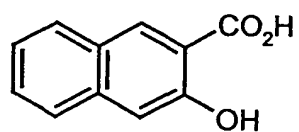
Die Umsetzung von IV und V zu I kann auch so erfolgen, daß man den Komplexbildner in geschützter Form vorliegen hat, die Kupplung zu I durchführt und dann nach Abspaltung der Schutzgruppen das Metall einführt.

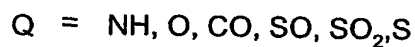
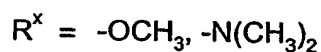
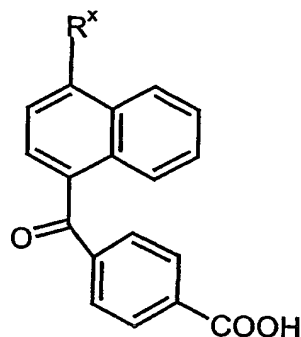
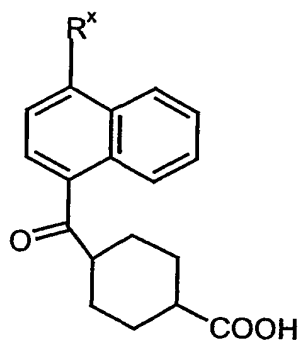
20

Die Einführung der gewünschten Metallionen erfolgt in der Weise, wie sie z.B. in den Patentschriften EP 71564, EP 130934 und DE-3401052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der gewünschten

Ordnungszahlen in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit einer Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des Komplexbildners der allgemeinen Formeln II oder III (mit $Z^1 - Z^3$ in der Bedeutung von Wasserstoffatomen) umsetzt.

- Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wässrig-alkoholischer Lösung bei
- 10 Temperaturen von 0° bis 50° C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von z.B. tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure.[Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991].
- 15 Zur Herstellung der aromatischen Amine der allgemeinen Formel IV geht man aus von Aromaten enthaltenden Carbonsäuren bzw. Hydroxyverbindungen wie z.B. die käuflich erhältlichen:





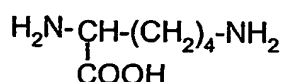
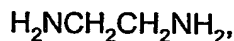
- Soweit die Aromaten enthaltenden Carbonsäuren nicht käuflich sind, werden sie
 5 durch dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt, z. B. durch Acylierung
 von Naphthalinen durch entsprechende Acylchloride in Gegenwart von Lewis-
 Säuren (z.B. Pivsa-Art et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1703-1707 (1994),
 oder durch Grignard-Reaktionen der entsprechenden käuflichen Brom-
 Naphthaline (z.B. Kharasch, M. S. und Reinmuth, O. Grignard Reactions of
 10 Nonmetallic Substances Constable and Company, Ltd. Prentice-Hall Inc., 1954).

Für die Einführung des Restes R^x in der Bedeutung von Dialkylamino-, siehe
 beispielsweise Hoeve, W. et al., J. Org. Chem. 58, 5101-5106 (1993).

- 15 Für die Umsetzung der Aromaten enthaltenden Carbonsäure zu den Edukten
 der allgemeinen Formel IV sei auf die dem Fachmann bekannten Methoden
 [z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag,
 Stuttgart, Band 15/2 (1974)] verwiesen.

20

Als Diamine seien beispielhaft genannt



Im Falle der Hydroxyverbindungen werden diese nach literaturbekannten Methoden z.B. (Houben-Weyl, Band VI/3, Teil A, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965) durch Alkylierung mit z.B. Halogencarbonsäuren in die
5 entsprechenden Ethercarbonsäuren umgewandelt, die anschließend wie oben beschrieben in die gewünschten Edukte der Formel IV umgesetzt werden.

Die Synthese der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel V wird in der
10 WO 98/24774 beschrieben.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik
15 üblichen Zusätze - in wäßrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie z.B. Tromethamin), geringe Zusätze von Komplexbildnern (wie z.B. Diethylentriaminpenta-essigsäure) oder, falls erforderlich, Elektrolyte wie z. B. Natriumchlorid oder,
20 falls erforderlich, Antioxidantien wie z.B. Ascorbinsäure.

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder in physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik
25 üblichen Hilfsstoff(en) (z.B. Methylcellulose, Lactose, Mannit) und/oder Tensid(en) (z.B. Lecithine, Tween®, Myrj®) und/oder Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel auch ohne Isolierung der Komplexsalze herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Salze und Salzlösungen praktisch
5 frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der
10 Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexsalzes.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise 20 µmol/L bis 200 mmol/L des Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen
15 von 1 µmol bis 2 mmol/kg Körpergewicht dosiert, sowohl in ihrer Anwendung für das Nekrose- und Infarkt-MR-Imaging als auch für die Therapiekontrolle mittels MRI-Diagnostik. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt oder werden mit den Methoden der interventionellen Radiologie appliziert.

20 Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Mittel für MRI-Kontrastmittel. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit
25 möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind auch zur Darstellung des
30 Intravasalraums (blood-pool) geeignet.

Die gute Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des

Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch Körperflüssigkeit auszugleichen. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität in vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den
5 Komplexen nicht konvalent gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, zu vernachlässigen ist.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

N-[1.4.7-Tris(carboxylatomethyl)-1.4.7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-
10-(3-aza-4-oxo -hexan-5-yl)-säure] – N'-[(3-hydroxy)-2-naphthoesäure]di-
5 hydrazid

20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-
1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA, DE
19652386), 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31, 76 mmol) N-
10 Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid
gelöst. Anschließend gibt man 6,42 g (31,76 mmol) 2-Hydroxy-3-
naphthoesäurehydrazid zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt
auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und
rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein
15 Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den
ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18
Chromatographie (Laufmittel : Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran).
Nach Eindampfen der Fraktionen erhält man 21,46 g (83 % der Theorie) eines
farblosen, amorphen Feststoffs.
20 Wassergehalt : 7,8 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 44,27 H 4,71 Gd 19,32 N 12,05
25 Gef. : C 44,41 H 4,82 Gd 19,20 N 11,96

Beispiel 2

30 N-[1.4.7-Tris(carboxylatomethyl)-1.4.7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-
10-(3-aza-4-oxo -hexan-5-yl)-säure] – N'-[(3-methoxy)-2-naphthoesäure]di-
hydrazid

Zu 5 g (6,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 , gelöst in 30 ml Wasser gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei

- 5 Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/

Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute : 4,98 g (98 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

- 10 Wassergehalt : 9,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 44,97 H 4,87 Gd 18,99 N 11,84

- 15 Gef. : C 45,10 H 5,00 Gd 19,18 N 11,97

Beispiel 3

- 20 N,N – Bis [1,4,7-tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex – 10 – (3-aza – 4 – oxo – hexan – 5 – yl) – Säure] – 4.4'-methylen-N,'N'- bis [(3-hydroxy) – 2 – naphthoesäure] –Tetrahydrazid

- 25 10 g (12,29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 werden zusammen mit 50 ml Essigsäure/50 ml Wasser , 20 g (243,8 g mmol) Natriumacetat und 0,37 g (12,3 mmol) Formaldehyd (als 30% ige wässrige Lösung) 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, stellt mit 10 % iger aqu. Natronlauge auf pH 7,5 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel : Gradient aus Wasser/Acetonitril/

- 30 Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute : 7,65 g (76 % der Theorie) eines farblosen amorphen Pulvers.

Wassergehalt : 7,4 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 44,68 H 4,67 Gd 19,18 N 11,96

Gef. : C 44,80 H 4,78 Gd 19,03 N 12,10

5

Beispiel 4

N,N – Bis [1,4,7-tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-
10 Komplex – 10 – (3-aza – 4 – oxo – hexan – 5 – yl) – säure] – 4.4'-methylen-
N,N'- bis [(3-methoxy) – 2 – naphthoesäure] –Tetrahydrazid

Zu 5,03 g (3,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3 , gelöst in 30 ml
Wasser gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g
15 (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei
Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im
Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient
aus Wasser/Acetonitril/
Tetrahydrofuran) gereinigt.
20 Ausbeute : 4,92 g (96 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.
Wassergehalt : 10,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

25 Ber. : C 45,37 H 4,83 Gd 18,86 N 11,76

Gef. : C 45,51 H 4,94 Gd 19,01 N 11,61

Beispiel 5

30

N,N – Bis [1,4,7-tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-
Komplex – 10 – (3-aza – 4 – oxo – pentan – 5 – yl) – säure] –N'-[(3-hydroxy)-
2 –naphthoesäure] – dihydrazid

- 19,56 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy -2-oxo-3-aza-butyl)-
1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA), 2,69 g
(63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31, 76 mmol) N-Hydroxysuccinimid
5 werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst.
Anschließend gibt man 6,42 g (31,76 mmol) 2-Hydroxy-3-naphthoesäure-
hydrazid zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab
und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über
Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus
10 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab.
Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel :
Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der
Fraktionen erhält man 21,59 g (85 % der Theorie) eines farblosen, amorphen
Feststoffs.
15 Wassergehalt : 7,4 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

- Ber. : C 43,55 H 4,54 Gd 19,66 N 12,26
20 Gef. : C 43,41 H 4,61 Gd 19,50 N 12,40

Beispiel 6

- 25 N,N – Bis [1,4,7-tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-
Komplex – 10 – (3-aza – 4 – oxo – pentan – 5 – yl)– Säure] – N'-[(3-methoxy)-
2 – naphthoesäure] – dihydrazid

- Zu 4,91 g (6,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5 , gelöst in 30 ml
30 Wasser gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g
(8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei
Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im

Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute : 4,85 g (97 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 6,8 %

5

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 44,27 H 4,71 Gd 19,32 N 12,05

Gef. : C 44,40 H 4,82 Gd 19,49 N 12,16

10

Beispiel 7

15 N,N – Bis [1,4,7 – tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododecan-
Gd – Komplex – 10 – (3- aza – 4 – oxo – pentan – 5 –yl] -säure] – 4.4 methylen-
N,'N`- bis [(3 – hydroxy) -2 – naphthoesäure] – tetrahydrazid

9,83 g (12,29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5 werden zusammen mit
50 ml Essigsäure/50 ml Wasser , 20 g (243,8 g mmol) Natriumacetat und 0,37 g
20 (12,3 mmol) Formaldehyd (als 30% ige wässrige Lösung) 3 Stunden unter
Rückfluß erhitzt Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, stellt mit 10 % iger
aqu. Natronlauge auf pH 7,5 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der
Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel : Gradient aus Wasser/Acetonitril/
Tetrahydrofuran) gereinigt.

25 Ausbeute : 7,23 g (73 % der Theorie) eines farblosen amorphen Pulvers.
Wassergehalt : 8,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

30 Ber. : C 43,97 H 4,50 Gd 19,51 N 12,17

Gef. : C 44,08 H 4,62 Gd 19,67 N 12,28

Beispiel 8

N',N – Bis [1,4,7 – tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododecan-
 Gd – Komplex – 10 – (3- aza – 4 – oxo – pentan – 5 –yl)- säure] – 4.4 methylen-
 5 N,`N`- bis [(3 – methoxy) 2 – naphthoesäure] - tetrahydrazid

Zu 4,95 g (3,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7 , gelöst in 30 ml
 Wasser gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g
 10 (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei
 Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im
 Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient
 aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.
 Ausbeute : 4,78 g (95 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.
 15 Wassergehalt : 7,8 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 44,68 H 4,67 Gd 19,18 N 11,96
 20 Gef. : C 44,75 H 4,80 Gd 19,02 N 12,04

Beispiel 9

25 N-[1.4.7-Tris(carboxylatomethyl)-1.4.7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-
 10-(3-aza-4-oxo -hexan-5-yl)-säure] – N`-[(3-ethoxy)-2-naphthoesäure]-di-
 hydrazid

30 Zu 5 g (6,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 , gelöst in 30 ml Wasser
 gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,23 g
 (8°mmol) Diethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei
 Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im

Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute : 4,89 g (96 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 11,1 %

5

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 44,86 H 5,10 Gd 18,95 N 11,81

Gef. : C 44,74 H 5,21 Gd 19,16 N 11,96

10

Beispiel 10a

2-[4-(3-Oxapropionsäureethylester)] – phenyl – essigsäuremethylester

15

Zu 200 g (1,204 mol) 4-Hydroxyphenylessigsäuremethylester , 212 g (2 mol) Natriumcarbonat in 2000 ml Aceton gibt man 233,8 g (1,4 mol) 2-Bromessigsäure-Ethylester und kocht 5 Stunden unter Rückfluß. Man filtriert den Feststoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester = 15:1).

Ausbeute 288,5 g (95 % der Theorie) eines farblosen Öls.

20

Elementaranalyse :

25

Ber. : C 61,90 H 6,39

Gef. : C 62,05 H 6,51

Beispiel 10b

30

2-Brom – 2-[4-(oxapropionsäureethylester)] – phenyl – essigsäuremethylester

- Zu 285 g (1,13 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a , gelöst in 2000 ml Tetra-Chlorkohlenstoff gibt man 201 g (1,13 mol) N-Bromsuccinimid und 100 ml Dibenzoylperoxid. Man kocht 8 Stunden unter Rückfluß. Man kühlt im Eisbad, filtriert das ausgefallene Succinimid ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (Laufmittel : n-Hexan/Aceton = 15:1).
- 5 Ausbeute : 359,2 g (96 % der Theorie) eines farblosen, zähen Öls.

Elementaranalyse :

10

Ber. : C 47,15 H 4,57 Br 24,16

Gef. : C 47,28 H 4,47 Br 24,30

15 **Beispiel 10c**

2 – (1,4,7,10 – Tetraazacyclododec – 1 – yl) – 2 – [4 – (3 - oxapropionsäure-ethylester)] – phenyl – essigsäuremethylester

- 20 Zu 603 g (3,5 mol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan in 6000 ml Chloroform gibt man 350 g (1,057 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert 3 mal mit 3000 ml Wasser, trocknet der organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe => 10d eingesetzt.
- 25

Ausbeute : 448 g (quantitativ) eines zähen, gelblichen Öls.

Elementaranalyse :

30 Ber. : C 59,70 H 8,11 N 13,26

Gef. : C 59,84 H 8,25 N 13,20

Beispiel 10d

2 – [1,4,7 – Tris (carboxymethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododec – 10 yl] –
2 – [4- (3 – oxapropionsäure)] -- phenyl – essigsäure

5

445 g (1,053 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 10 c und 494 g (5,27 mol)
Chloressigsäure werden in 4000 ml Wasser gelöst. Man stellt mit 30% iger
Natronlauge auf pH 10. Es wird auf 70°C erhitzt und der pH durch Zugabe von
30% iger Natronlauge bei pH 10 gehalten. Man rührt 8 Stunden bei 70°C.

10 Anschließen stellt man auf pH 13 und kocht 30 Minuten unter Rückfluß. Die
Lösung wird im Eisbad gekühlt und durch Zugabe von konz. Salzsäure auf pH 1
gestellt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 4000 ml
Methanol aufgenommen und eine Stunde bei Raumtemperatur ausgerührt. Man
filtriert vom ausgefallenem Kochsalz ab, dampft das Filtrat zur Trockene ein und
15 reinigt den Rückstand an RP-18 (Laufmittel : Gradient aus Wasser/Ethanol/Aceto-
nitril).

Ausbeute : 403 g (69 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 10,2 %

20 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 51,98 H 6,18 N 10,10

Gef. : C 52,15 H 6,29 N 10,22

25

Beispiel 10e

2 – [1,4,7 – Tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododec – 10 - yl ,
Gd – Komplex] – 2- [4 – (3 – oxapropionsäure)] – phenyl – essigsäure

30 Zu 400 g (721,3 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10 d in 2000 ml Wasser
gibt man 130,73 g (360,65 mmol) Gadoliniumoxid und rührt 5 Stunden bei 90 °C.
Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute : 511 g (quantitativ) eines amorphen, farblosen Pulvers.

Wassergehalt : 11,0 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

5 Ber. : C 40,67 H 4,41 Gd 22,19 N 7,98

Gef. : C 40,80 H 4,52 Gd 22,03 N 7,78

Beispiel 10f

10 N – (1,4,7, - Tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7 10 – tetraazacyclododecan – Gd –
Komplex – 10 – [1 – carboxylat – 1 – [3 – oxapropionsäure) – phenyl] –methyl)
N⁻ -- [3 – (hydroxy). 2 – naphthoesäure] – dihydrazid , Natriumsalz

15 22,51 g (31,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e , 2,69 g (63,52
mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31, 76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden
unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt
man 6,42 g (31,76 mmol) 2-Hydroxy-3-naphthoesäurehydrazid zu und rührt 20
Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64
20 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raum-
temperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml
Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die
weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel :
Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der
25 Fraktionen wird in wenig Wasser gelöst, der pH mit 2N Natronlauge auf pH 7,4
gestellt und anschließend gefriergetrocknet. Man erhält 25,0 g (86 % der
Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 10,3 %

30 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 45,95 H 4,19 Gd 17,19 N 9,19 Na 2,51

Gef. : C 46,11 H 4,27 Gd 17,08 N 9,27 Na 2,60

Beispiel 11

N – (1,4,7, - Tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7 10 – tetraazacyclododecan – Gd –
 Komplex –10 – [1 – carboxylat – 1 – [3 – oxapropionsäure) – phenyl] –methyl-N`-
 5 [3 – (methoxy). 2 – naphthoesäure] – dihydrazid , Natriumsalz

Zu 5,62 g (6,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10f , gelöst in 30 ml
 Wasser gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g
 10 (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei Raum-
 temperatur. Man stellt mit konzentrierter Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im
 Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient
 aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute : 5,48 g (96 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

15 Wassergehalt : 7,9 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 46,55 H 4,34 Gd 16,93 N 9,05 Na 2,47

20 Gef. : C 46,40 H 4,44 Gd 17,07 N 9,15 Na 2,58

Beispiel 12

25 N – Bis (1,4,7 – tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododecan–Gd-
 Komplex – 10 - < 1 – carboxylat – 1- [4-- (3 – oxapropionsäure) – phenyl>-
 methyl)-- 4,4 `methylen – N,N – bis [(3 – hydroxy) – 2 – naphthoesäure]-
 tetrahydrazid, Dinatriumsalz

30 11,24 g (12,29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10f werden zusammen
 mit 50 ml Essigsäure/50 ml Wasser , 20 g (243,8 g mmol) Natriumacetat und
 0,37 g (12,3 mmol) Formaldehyd (als 30% ige wässrige Lösung) 3 Stunden
 unter Rückfluß erhitzt Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, stellt mit

10°%iger aqu. Natronlauge auf pH 7,5 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel : Gradient aus Wasser/Acetonitril/ Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute : 8,04 g (71 % der Theorie) eines farblosen amorphen Pulvers.

5 Wassergehalt : 7,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 46,30 H 4,16 Gd 17,07 N 9,13 Na 2,50

10 Gef. : C 46,46 H 4,24 Gd 17,20 N 9,21 Na 2,61

Beispiel 13

15 N,N – Bis (1,4,7 – tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododecan – Gd –Komplex – 10 - < 1 – carboxylat – 1- [4-- (3 – oxapropionsäure) – phenyl-methyl) – 4,4 'methylen – N,N – bis [(3 – methoxy) – 2 – naphthoesäure]– tetrahydrazid, Dinatriumsalz

20

Zu 5,65 g (3,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12 , gelöst in 30 ml Wasser gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im
25 Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute : 5,45 g (95 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 9,2 %

30 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 46,89 H 4,31 Gd 16,82 N 8,99 Na 2,46

Gef. : C 47,00 H 4,45 Gd 16,99 N 9,09 Na 2,57

Beispiel 14 a

4,4'-Di(naphth-3-oxyessigsäuremethylester)

- 5 25 g (87,31 mmol) 1,1'-Bi-2-naphthol und 37 g (349 mmol) Natriumcarbonat werden in 200 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei 60°C tropft man 29,38 g (192 mmol) 2-Bromessigsäuremethylester zu und rührt 8 Stunden bei 60°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert vom Feststoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (10 Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 25:1).
Ausbeute: 34,95 g (93 % der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

- 15 Ber.: C 72,55 H 5,15
Gef.: C 72,69 H 5,26

Beispiel 14b

20

4,4'-Di(naphth-3-oxyessigsäurehydrazid)

- 20 g (46,46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a werden in 500 ml siedendem Methanol gelöst und in der Siedehitze 14,9 g (465 mmol) Hydrazin
25 zugegeben. Man kocht 6 Stunden unter Rückfluß. Man dampft zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol.
Ausbeute: 17,0 g (85 % der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

30

- Ber.: C 66,97 H 5,15 N 13,02
Gef.: C 67,18 H 5,22 N 13,16

Beispiel 14c

5 N,N – Bis [1,4,7 – tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododecan–
Gd – Komplex –10 – (3 – aza –4 – oxo-hexan – 5 –yl) –säure]4,4`di (naphth-3-
oxyessigsäure] –tetrahydrazid

20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-
1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA), 2,69 g
10 (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31, 76 mmol) N-Hydroxysuccinimid
werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst.

Anschließend gibt man 6,80 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel
15b zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und
gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht
15 bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000
ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die
weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel :
Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der
Fraktionen erhält man 22,21 g (85 % der Theorie) eines farblosen, amorphen
20 Feststoffs.

Wassergehalt : 9,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

25 Ber. : C 45,03 H 4,75 Gd 19,02 N 11,86

Gef. : C 45,18 H 4,90 Gd 19,25 N 12,01

Beispiel 15

30

N,N – Bis [1,4,7 – tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododecan-

Gd-Komplex –10 – 3 – aza – 4 – oxo-pentan – 5 –yl) – säure]-4,4`di (naphth-3 – oxyessigsäure] – tetrahydrazid

19,56 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-2-oxo-3-aza-butyl)-
1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA), 2,69 g
5 (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31, 76 mmol) N-Hydroxysuccinimid
werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst.

Anschließend gibt man 6,8 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b
zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt
9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei
10 Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml
Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die
weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel :
Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der
Fraktionen erhält man 22,35 g (87 % der Theorie) eines farblosen, amorphen
15 Feststoffs.

Wassergehalt : 8,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

20 Ber. : C 44,33 H 4,59 Gd 19,34 N 12,06
Gef. : C 44,17 H 4,66 Gd 19,50 N 12,20

Beispiel 16

25 N,N –Bis[1,4,7 – tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododecan--
Gd – Komplex –10 –1 –carboxylat – 1 – [4 –(3 – oxypropionsäure)]-phenyl--
methyl] – 4,4`di [naphth – 3 –(oxyessigsäure)] – tetrahydrazid, Dinatriumsalz

22,51 g (31,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e , 2,69 g (63,52
30 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31, 76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden
unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt
man 6,80 g (15,8 mmol) 2-Hydroxy-3-naphthoesäurehydrazid zu und rührt 20

- Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die
- 5 weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel : Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen wird in wenig Wasser gelöst, der pH mit 2N Natronlauge auf pH 7,4 gestellt und anschließend gefriergetrocknet. Man erhält 24,93 g (85 % der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.
- 10 Wassergehalt : 10,9 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

- Ber. : C 46,60 H 4,24 Gd 16,95 N 3,06 Na 2,48
- 15 Gef. : C 46,44 H 4,31 Gd 17,08 N 9,15 Na 2,55

Beispiel 17a

- 20 9,9 – Bis (4 – methoxycarbonylmethoxy) phenyl] – fluoren

- 30,6 g (87, 31 mmol) 9,9-Bis(4-hydroxyphenyl)-fluoren und 37 g (349 mmol) Natriumcarbonat werden in 200 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei 60°C tropft man 29,38 g (192 mmol) 2-Bromessigsäuremethylester zu und rührt 8 Stunden bei
- 25 60°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert vom Feststoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel : Dichlormethan/Methanol = 25:1).
- Ausbeute : 40,59 g (94 % der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

- 30 Elementaranalyse :

Ber. : C 75,29 H 5,30
Gef. : C 75,40 H 5,38

Beispiel 17b

5 9,9 – Bis [4 – hydrazinocarboxylmethoxy) –phenyl]– fluoren

23 g (46,46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a werden in 500 ml
siedendem Methanol gelöst und in der Siedehitze 14,9 g (465 mmol) Hydrazin
10 zugegeben. Man kocht 6 Stunden unter Rückfluß. Man dampft zur Trockene ein
und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol.
Ausbeute : 18,61 g (81 % der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse :

15

Ber. : C 70,43 H 5,30 N 11,33

Gef. : C 70,56 H 5,41 N 11,46

20 **Beispiel 17c**

N,N – [9,9 – Bis (- phenoxyessigsäure) – fluoren > -N'N'- bis [1,4,7 – tris
(carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododecan – Gd – Komplex –
10 – (3 aza – 4 – oxo – hexan – 5 –yl) – säure] –tetrahydrazid

25

20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-
1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA), 2,69 g
(63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31, 76 mmol) N-Hydroxysuccinimid
30 werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst.
Anschließend gibt man 7,81 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel
18b zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und

gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel :
5 Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen erhält man 23,34 g (86 % der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 9,6%

10 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 46,84 H 4,81 Gd 18,31 N 11,41

Gef. : C 46,98 H 4,90 Gd 18,17 N 11,52

15

Beispiel 18

N,N- [9,9 – Bis (4 – phenoxyessigsäure) – fluoren] – N',N' - bis (1,4,7 – tris
(carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraazacyclododecan – Gd – Komplex – 10-<1 –
20 carboxylat – 1 – [4 – (3 – oxapropionsäure)] – phenyl > - methyl) – tetrahydrazid ,
Dinatriumsalz

22,51 g (31,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e , 2,69 g (63,52
mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31, 76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden
25 unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt
man 7,81 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18b zu und rührt 20
Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64
mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raum-
temperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml
30 Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die
weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel :
Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der
Fraktionen wird in wenig Wasser gelöst, der pH mit 2N Natronlauge auf pH 7,4

gestellt und anschließend gefriergetrocknet. Man erhält 26,4 g (87 % der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 7,9 %

5 **Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :**

Ber. : C 48,17 H 4,30 Gd 16,38 N 8,75 Na 2,39

Gef. : C 48,30 H 4,39 Gd 16,50 N 8,86 Na 2,51

10

Beispiel 19a

Ethylendiamin – N,N'- bis (2 – naphthalinsulfonsäureamid)

15 Zu 20 g (333 mmol) 1,2-Diaminoethan , gelöst in 500 ml Pyridin gibt man bei 0°C 166 g (732 mmol) 2-Naphthalinsulfonsäurechlorid. Man rührt 6 Stunden bei 0°C. Die Lösung wird in 2000 ml Wasser gegossen und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Ausbeute : 127,9 g (94 % der Theorie) eines kristallinen Feststoffs.

20

Elementaranalyse :

Ber. : C 64,69 H 4,93 N 6,86 S 7,85

Gef. : C 64,54 H 5,02 N 6,98 S 7,99

25

Beispiel 19b

30 3,6 – Diaza – 3,6 – bis (2 – naphthalinsulfonyl) – octan – 1,8 – dicarbonsäuredimethylester

30 g (73,44 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20a und 40,63 g (294 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei 60°C tropft

- man 24,78 g (162 mmol) 2-Bromessigsäuremethylester zu und rührt 8 Stunden bei 60°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert vom Feststoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert
- 5 (Laufmittel : Dichlormethan/Methanol = 25:1).
- Ausbeute : 37,36 g (87 % der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse :

- 10 Ber. : C 57,52 H 4,83 N 4,79 S 10,97
Gef. : C 57,66 H 4,92 N 4,68 S 11,08

Beispiel 19c

15

3,6 – Diaza – 3,6 – bis (2 – naphthalinsulfonyl) – octan – 1 ,8 –dicarbonsäure–
bis hydrazid

- 27,16 g (46,46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a werden in 500 ml
- 20 siedendem Methanol gelöst und in der Siedehitze 14,9 g (465 mmol) Hydrazin
zugegeben. Man kocht 6 Stunden unter Rückfluß. Man dampft zur Trockene ein
und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol.
- Ausbeute : 23,1 g (85 % der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

- 25 Elementaranalyse :

Ber. : C 53,41 H 4,83 N 14,37 S 10,97
Gef. : C 53,54 H 4,94 N 14,51 S 11,13

30

Beispiel 19d

N,N –[3,6 – Diaza – 3,6 – bis (2 – naphthalinsulfonyl) – octan – 1.8 dicarbon-

säure] –N',N'- bis [1,4,7 – tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraaza-
cyclododecan – Gd –Komplex – 10 – (3 –aza – 4– oxo – hexan – 5 – yl)–säure] -
tetrahydrazid

- 5 20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-
1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA), 2,69 g
(63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31, 76 mmol) N-Hydroxysuccinimid
werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst.
Anschließend gibt man 9,24 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel
10 20c zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und
gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht
bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus
1000°ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff
ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel :
15 Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der
Fraktionen erhält man 24,85 g (87 % der Theorie) eines farblosen, amorphen
Feststoffs.
Wassergehalt : 9,8 %

- 20 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 42,51 H 4,68 Gd 17,39 N 12,39 S 3,55

Gef. : C 42,37 H 4,75 Gd 17,53 N 12,50 S 3,44

25

Beispiel 20

- N,N –[3,6 – Diaza – 3,6 – bis (2 – naphthalinsulfonyl) – octan – 1.8 dicarbon-
säure] –N',N'- bis [1,4,7 –tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10 – tetraaza-
30 cyclododecan – Gd – Komplex –10 - < 1- carboxylat –1- [4-(3- oxapropion-
säure)] – phenyl > - methyl) - tetrahydrazid, Dinatriumsalz

22,51 g (31,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e , 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31, 76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 9,24 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20c zu und rührt 20
5 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel :
10 Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen wird in wenig Wasser gelöst, der pH mit 2N Natronlauge auf pH 7,4 gestellt und anschließend gefriergetrocknet. Man erhält 27,31 g (86 % der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.
Wassergehalt : 10,1 %

15

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) :

Ber. : C 44,22 H 4,21 Gd 15,65 N 9,76 Na 2,29 S 3,19

Gef. : C 44,35 H 4,32 Gd 15,71 N 9,89 Na 2,38 S 3,31

20

Beispiel 21

a) 2-Methoxy-6-[(4-methoxycarbonyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

25

15,72 g (0,1 mol) 2-Methoxynaphthalin werden unter Stickstoff in 130 mL Nitrobenzol gelöst, auf 12 °C gekühlt und mit 17,3 g (0,13 mol) Aluminiumchlorid versetzt. Anschließend werden 26,6 g (0,13 mol) 4-Chlorocarbonyl-cyclohexan-carbonsäure-methylester (Calaminus, W. et al., Z. Naturforsch. B, **41**, 1011-
30 1014 (1986)), gelöst in Nitrobenzol, bei 12 °C langsam zugetropft, 2 h bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die Mischung auf eiskalte konz. Salzsäure und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet

und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat = 3:1).

Ausbeute: 21,2 g (65 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5 Elementaranalyse:

ber.: C 73,60 H 6,79

gef.: C 73,42 H 6,91

10 b) 2-Methoxy-6-[(4-carboxy)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

20,4 g (62,5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 22a beschriebenen Methylesters werden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 250 mL 2N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung zur

15 Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und verdünnter Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 20,3 g (quantitativ)

20 Elementaranalyse:

ber.: C 73,06 H 6,45

gef.: C 72,92 H 6,61

25 c) 2-Methoxy-6-[(4-[2-benzyloxycarbonylaminoethyl]-carbamoyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

15,62 g (50 mmol) der im vorstehenden Beispiel 22b beschriebenen Carbonsäure werden in Tetrahydrofuran (THF) gelöst und nach Zugabe von

30 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt.

In einem anderen Gefäß werden gleichzeitig 15,0 g (65 mmol) N-(Benzyloxycarbonyl)ethyldiamin hydrochlorid (Eisenbrand, G. et al., Synthesis 1996, 1246-1258) in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat
5 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird in THF gelöst und zu der oben beschriebenen Reaktion bei -15°C zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase
10 wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird aus Hexan umkristallisiert.
Ausbeute: 20,3 g (83 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

15 Elementaranalyse:

ber.: C 71,29 H 6,60 N 5,73

gef.: C 71,13 H 6,88 N 5,67

d) para-Nitrophenyl-Aktivester des Gadolinium-Komplexes der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure
20

10,0 g (15,9 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (DE 196 52 386, Schering AG, (Priorität: 4.12.96)) werden in 70 mL Wasser gelöst, mit
25 1,28 mL (15,9 mmol) Pyridin versetzt und die Lösung gefriergetrocknet. Das erhaltene Lyophilisat wird in 120 mL Pyridin aufgenommen, mit 7,24 g (23,8 mmol) Bis-(4-nitrophenyl)carbonat versetzt und die Suspension 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Feststoff abgesaugt, mit Pyridin und Dichlormethan gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet.
30 Ausbeute: 11,47 g (96,2 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 39,99 H 4,43 N 11,19 Gd 20,94

gef.: C 39,71 H 4,66 N 11,01 Gd 20,32

- e) Amid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-
5 2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-Methoxy-6-[(4-[2-aminoethyl]-carbamoyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

2,44 g (5 mmol) des im Beispiel 22c beschriebenen geschützten Amins werden in 25 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

- 10 Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das hygroskopische Hydrobromid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt (2,18 g, quantitativ).

- Zu 5,63 g (7,5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 21d beschriebenen Gd-
15 Komplex-aktivesters in 75 ml DMF werden 3 ml Triethylamin und anschließend 2,18 g (5 mmol) des Amin-Hydrobromids gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer
20 Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 3,63 g (69 % d. Th.) eines farblosen Pulvers.

- 25 Wassergehalt (Karl.Fischer): 8,3 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 49,73 H 5,63 N 10,15 Gd 16,28

gef.: C 49,52 H 5,88 N 10,09 Gd 15,93

Beispiel 22

a) $N_\alpha[4-(2\text{-methoxynaphth-6-yl})]\text{cyclohexylcarbonyl}-N_\epsilon(\text{t-butoxycarbonyl})\text{-lysine t-butylester}$

5

15,62 g (50 mmol) der im Beispiel 22b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 16,63 g (55 mmol) H-Lys(Boc)-OtBu (Wakimasu, M. et al., Chem. Pharm. Bull. **29**, 2592-2597 (1981)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 9:1).

10

15

Ausbeute: 23,9 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

20

Elementaranalyse:

ber.: C 69,13 H 7,17 N 4,74

gef.: C 68,97 H 7,33 N 4,67

25

b) $N_\alpha[4-(2\text{-methoxynaphth-6-yl})]\text{cyclohexylcarbonyl}\text{-lysine}$

2,95 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 23a beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 30 mL Trifluoressigsäure suspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, sorgfältig mit Ether gewaschen und anschließend in Gegenwart von KOH im Hochvakuum auf Gewichtskonstanz getrocknet.

30

Ausbeute: 2,2 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 68,16 H 7,32 N 6,36

5 gef.: C 68,30 H 7,13 N 6,16

c) N_ε-Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und N_α[4-(2-methoxynaphth-6-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-lysin

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 21d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 ml Triethylamin und anschließend 2,2 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 22b beschriebenen Lysinderivats gegeben. 15 Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2:1). Die vereinigten Fraktionen 20 werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Ausbeute: 4,0 g (72 % d. Th.) eines farblosen Pulvers. Wassergehalt (Karl.Fischer): 5,3 %

25 Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 50,22 H 5,75 N 9,32 Gd 14,94

gef.: C 50,13 H 5,89 N 9,67 Gd 14,41

30 Beispiel 23

a) 2-Methoxy-6-[(4-methoxycarbonyl)benzoyl]-naphthalin

1,57 g (10 mmol) 2-Methoxynaphthalin werden unter Stickstoff in 15 mL Nitrobenzol gelöst und mit 2,88 g (13 mmol) Indiumchlorid versetzt. Anschließend werden 2,6 g (13 mmol) 4-Chlorocarbonyl-benzoesäure-methylester (Vulakh, E. et al., J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.), 22, 620-627 (1986)), gelöst in
5 Nitrobenzol, langsam zugetropft, 4 h bei 50 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die Mischung auf eiskalte konz. Salzsäure und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat =
10 3:1).
Ausbeute: 1,95 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 74,99 H 5,03

15 gef.: C 74,62 H 4,91

b) 2-Methoxy-6-[(4-carboxy)benzoyl]-naphthalin

20 2,0 g (6,25 mmol) des im vorstehenden Beispiel 24a beschriebenen Methylesters werden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 25 mL 2N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und verdünnter Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert
25 und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.
Ausbeute: 1,9 g (quantitativ)

Elementaranalyse:

ber.: C 74,50 H 4,61

30 gef.: C 74,32 H 4,60

c) 2-Methoxy-6-[(4-[2-benzyloxycarbonylaminoethyl]-carbamoyl)benzoyl]-naphthalin

1,53 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 24b beschriebenen Carbonsäure
5 werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eis-
bad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol)
Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt.
In einem anderen Gefäß werden gleichzeitig 1,5 g (6,5 mmol) N-(Benzyloxy-
carbonyl)ethylendiamin hydrochlorid (Eisenbrand, G. et al., Synthesis 1996,
10 1246-1258) in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit verdünnter
Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat ge-
trocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird in THF gelöst
und zu der oben beschriebenen Reaktion bei -15°C zugetropft. Man läßt 2
Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nach-
15 rühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der
Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase
wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung
gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird
aus Hexan umkristallisiert.
20 Ausbeute: 1,94 g (80 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 71,88 H 5,82 N 5,78

gef.: C 71,70 H 5,94 N 5,66

25

d) Amid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-
2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-
Methoxy-6-[(4-[2-aminoethyl]-carbamoyl)benzoyl]-naphthalin

30

2,42 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 24c beschriebenen geschützten
Amins werden in 3 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur
gerührt. Nach Zugabe von 50 mL Ether wird die entstandene Suspension über

Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das hygroskopische Hydrobromid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt (2,16 g, quantitativ).

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 21d beschriebenen Gd-Komplex-
5 aktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,16 g (5 mmol) des Amin-Hydrobromids gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile
10 über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 3,43 g (65 % d. Th.) eines farblosen Pulvers.

15 Wassergehalt (Karl.Fischer): 9,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 50,04 H 5,04 N 10,21 Gd 16,38

gef.: C 49,79 H 4,88 N 10,48 Gd 15,99

20

Beispiel 24

a) $N_{\alpha}[4-(2\text{-methoxynaphth-6-oyl})]\text{benzoyl}-N_{\epsilon}(\text{t-butoxycarbonyl})\text{-lysin t-}$
25 butylester

15,31 g (50 mmol) der im Beispiel 24b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension
30 werden bei -15°C 16,63 g (55 mmol) H-Lys(Boc)-OtBu (Wakimasu, M. et al., Chem. Pharm. Bull. 29, 2592-2597 (1981)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur

nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird
5 der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 9:1).

Ausbeute: 24,64 g (84 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

10 ber.: C 69,61 H 6,53 N 4,77
gef.: C 69,40 H 6,31 N 4,67

b) N_α [4-(2-methoxynaphth-6-oyl) benzoyl]-lysin

15 2,93 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 25a beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 30 mL Trifluoressigsäure suspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, sorfältig mit Ether gewaschen und anschließend in Gegenwart von KOH im Hochvakuum auf Gewichts-
20 konstanz getrocknet.

Ausbeute: 2,2 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 68,79 H 6,47 N 6,42
25 gef.: C 68,60 H 6,77 N 6,48

c) N_ϵ -Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure]
30 und N_α [4-(2-methoxynaphth-6-oyl) benzoyl]-lysin

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 21d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,2 g (5

- mmol) des im vorstehenden Beispiel 25b beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung
- 5 niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Ausbeute: 3,96 g (70 % d. Th.) eines farblosen Pulvers.
- 10 Wassergehalt (Karl.Fischer): 7,3 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 50,42 H 5,38 N 9,35 Gd 15,00

gef.: C 50,48 H 5,20 N 9,61 Gd 14,64

15

Beispiel 25

- a) 2-Methoxy-6-[(4-methoxycarbonyl)naphth-1-oyl]-naphthalin
- 20 1,57 g (10 mmol) 2-Methoxynaphthalin werden unter Stickstoff in 15 mL Nitrobenzol gelöst und mit 2,88 g (13 mmol) Indiumchlorid versetzt. Anschließend werden 3,23 g (13 mmol) 1,4-naphthalin-dicarbonsäure-monochlorid-monomethylester (Frischkorn, Hans et al., Ger. Offen. (1978), DE
- 25 2715567), gelöst in Nitrobenzol, langsam zugetropft, 4 h bei 50 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die Mischung auf eiskalte konz. Salzsäure und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:
- 30 Hexan/Ethylacetat = 4:1). Ausbeute: 2,53 g (68 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 77,40 H 5,41

gef.: C 77,10 H 5,33

5 b) 2-Methoxy-6-[(4-carboxy)naphth-1-oyl]-naphthalin

2,33 g (6,25 mmol) des im vorstehenden Beispiel 26a beschriebenen Methylesters werden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 25 mL 2N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und verdünnter
10 Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.
Ausbeute: 2,2 g (quantitativ)

Elementaranalyse:

15 ber.: C 77,08 H 5,06

gef.: C 76,90 H 5,31

20 c) 2-Methoxy-6-[(4-[2-benzyloxycarbonylaminoethyl]-carbamoyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

1,79 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 26b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol)
25 Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt.
In einem anderen Gefäß werden gleichzeitig 1,5 g (6,5 mmol) N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin hydrochlorid (Eisenbrand, G. et al., Synthesis 1996, 1246-1258) in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat
30 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird in THF gelöst und zu der oben beschriebenen Reaktion bei -15°C zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der

Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird aus Hexan umkristallisiert.

5 Ausbeute: 2,36 g (88 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 73,86 H 6,01 N 5,22

gef.: C 73,70 H 5,94 N 5,47

10

d) Amid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-Methoxy-6-[(4-[2-aminoethyl]-carbamoyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

15

2,68 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 26c beschriebenen geschützten Amins werden in 3 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das hygroskopische Hydrobromid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt (2,42 g, quantitativ).

20

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 21d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,42 g (5 mmol) des Amin-Hydrobromids gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:

25

Methanol/Wasser = 3:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

30

Ausbeute: 3,81 g (69 % d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl.Fischer): 8,3 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

5 ber.: C 52,21 H 5,18 N 9,69 Gd 15,54

gef.: C 51,94 H 5,11 N 9,67 Gd 15,28

Beispiel 26

10

a) 2-Dimethylamino-6-[(4-carboxy)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

7,81 g (25 mmol) der im Beispiel 22b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 5,1 g (100 mmol) Lithium-dimethylamid (Aldrich) 8 Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Ethylacetat und wäßriger Zitronensäurelösung verteilt und die organische Phase schließlich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Diisopropylether/Eisessig = 19:1)

20

Ausbeute: 3,66 g (45 % d. Th.)

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 73,82 H 7,12 N 4,30

25 gef.: C 74,10 H 6,88 N 4,07

b) N_α [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-
 N_ϵ (benzloxycarbonyl)-lysin methylester

30 1,63 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 27a beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser

Suspension werden bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1,62 g (5,5 mmol) H-Lys(Z)-OMe (Slotin, L.A. et al., Can. J. Chem. **55**, 4257-66 (1977)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der
5 Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 9:1).

10 Ausbeute: 2,59 g (86 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 69,86 H 7,20 N 6,98

gef.: C 69,91 H 7,44 N 6,67

15

c) N_{ϵ} -Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und N_{α} [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]cyclohexylcarbonyl-lysine

20

3,01 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 27b beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 25 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether
25 gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Hydrobromid wird anschließend in Methanol gelöst, mit 25 mL 2 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das organische Lösungsmittel abgedampft, die wäßrige Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 8,5 eingestellt und zur Trockne eingedampft. Das entstandene N_{α} [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]cyclohexylcarbonyl-lysine wird ohne weitere Reinigung umgesetzt (2,3 g,
30 quantitativ).

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 21d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,3 g (5

- mmol) des beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und über eine Amicon®-Ultra-
- 5 filtrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft und in wenig Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mit 4 mL Anionenaustauscher IRA 410 (OH⁻-Form) versetzt, filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.
- 10 Ausbeute: 4,1 g (72 % d. Th.)
Wassergehalt (Karl.Fischer): 7,3 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

- ber.: C 50,74 H 5,96 N 10,52 Gd 14,76
- 15 gef.: C 50,43 H 5,96 N 10,67 Gd 14,21

Beispiel 27

- 20 a) N_α[4-(2-methoxynaphth-6-oyl)naphth-1-oyl]-N_ε(t-butoxycarbonyl)- lysin t-butylester

- 17,92 g (50 mmol) der im Beispiel 26b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15
- 25 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15 °C 16,63 g (55 mmol) H-Lys(Boc)-OtBu (Wakimasu, M. et al., Chem. Pharm. Bull. **29**, 2592-2597 (1981)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur
- 30 nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird

der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 10:1).

Ausbeute: 31,94 g (79 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5 Elementaranalyse:

ber.: C 71,45 H 6,63 N 4,39

gef.: C 71,10 H 6,39 N 4,66

10 b) N_{α} [4-(2-methoxynaphth-6-oyl)naphth-1-oyl]-lysin

3,19 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 28a beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 30 mL Trifluoressigsäure suspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die Suspension
15 über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, sorfältig mit Ether gewaschen und anschließend in Gegenwart von KOH im Hochvakuum auf Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 2,5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

20 Elementaranalyse:

ber.: C 71,29 H 6,60 N 5,73

gef.: C 71,21 H 6,77 N 5,48

25 c) N_{ϵ} -Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und N_{α} [4-(2-methoxynaphth-6-oyl)naphth-1-oyl]-lysin

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 21d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,5 g (5
30 mmol) des im vorstehenden Beispiel 28b beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine

Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 3:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen
5 und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 5,0 g (83 % d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl.Fischer): 8,9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

10 ber.: C 52,40 H 5,50 N 8,91 Gd 14,29
gef.: C 52,48 H 5,70 N 8,69 Gd 14,04

Beispiel 28

15

a) 2-Dimethylamino-6-[(4-carboxy)benzoyl]-naphthalin

7,66 g (25 mmol) der im Beispiel 24b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 5,1 g (100 mmol) Lithium-dimethylamid
20 (Aldrich) 8 Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Ethylacetat und wäßriger Zitronensäurelösung verteilt und die organische Phase schließlich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:
25 Diisopropylether/Eisessig = 19:1)
Ausbeute: 3,83 g (48 % d. Th.)

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 75,22 H 5,37 N 4,39
30 gef.: C 75,10 H 5,13 N 4,22

b) N_{α} [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]benzoyl)- N_{ϵ} (benzyloxycarbonyl)-lysin methylester

- 1,60 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 29a beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol)
- 5 Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 1,62 g (5,5 mmol) H-Lys(Z)-OMe (Slotin, L.A. et al., Can. J. Chem. **55**, 4257-66 (1977)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der
- 10 Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 9:1).
- 15 Ausbeute: 2,44 g (82 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 70,57 H 6,26 N 7,05

gef.: C 70,80 H 6,41 N 7,27

20

- c) N_ϵ -Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und N_α [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]benzoyl]-lysin
- 25 2,98 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 29b beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 25 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Hydrobromid wird anschließend in
- 30 Methanol gelöst, mit 25 mL 2 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das organische Lösungsmittel abgedampft, die wäßrige Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 8,5 eingestellt und zur

- Trockne eingedampft. Das entstandene N_α [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]benzoyl-lysine wird ohne weitere Reinigung umgesetzt (2,2 g, quantitativ). Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 21d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 ml Triethylamin und anschließend 2,2 g (5 mmol) des beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft und in wenig Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mit 4 mL Anionenaustauscher IRA 410 (OH⁻-Form) versetzt, filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Ausbeute: 4,66 g (80 % d. Th.)
- Wassergehalt (Karl.Fischer): 9,0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 51,03 H 5,42 N 10,58 Gd 14,85

gef.: C 50,76 H 5,21 N 10,67 Gd 14,40

Beispiel 29

a) 1-Methoxy-4-[(4-methoxycarbonyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

- 15,72 g (0,1 mol) 1-Methoxynaphthalin werden unter Stickstoff in 130 mL Nitrobenzol gelöst, auf 12 °C gekühlt und mit 17,3 g (0,13 mol) Aluminiumchlorid versetzt. Anschließend werden 26,6 g (0,13 mol) 4-Chlorocarbonyl-cyclohexancarbonsäure-methylester (Calaminus, W. et al., Z. Naturforsch. B, **41**, 1011-1014 (1986)), gelöst in Nitrobenzol, bei 12 °C langsam zugetropft, 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die Mischung auf eiskalte konz. Salzsäure und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet

und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat = 3:1).

Ausbeute: 22,5 g (69 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5 Elementaranalyse:

ber.: C 73,60 H 6,79

gef.: C 73,73 H 6,54

10 b) 1-Methoxy-4-[(4-carboxy)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

20,4 g (62,5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 30a beschriebenen Methylesters werden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 250 mL 2N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung zur
15 Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und verdünnter Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 20,3 g (quantitativ)

20 Elementaranalyse:

ber.: C 73,06 H 6,45

gef.: C 72,81 H 6,22

25 c) 1-Methoxy-4-[(4-[2-benzyloxycarbonylaminoethyl]-carbamoyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

15,62 g (50 mmol) der im vorstehenden Beispiel 30b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 20 mL Triethylamin im
30 Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. In einem anderen Gefäß werden gleichzeitig 15,0 g (65 mmol) N-(Benzyloxy-carbonyl)ethyldiamin hydrochlorid (Eisenbrand, G. et al., Synthesis 1996,

1246-1258) in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird in THF gelöst und zu der oben beschriebenen Reaktion bei -15°C zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 19,6 g (80 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 71,29 H 6,60 N 5,73
15 gef.: C 71,40 H 6,42 N 5,49

d) para-Nitrophenyl-Aktivester des Gadolinium-Komplexes der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure

20 9,79 g (15,9 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (DE 196 52 386, Schering AG, (Priorität: 4.12.96)) werden in 70 mL Wasser gelöst, mit 1,28 mL (15,9 mmol) Pyridin versetzt und die Lösung gefriergetrocknet. Das erhaltene Lyophilisat wird in 120 mL Pyridin aufgenommen, mit 7,24 g (23,8 mmol) Bis-(4-nitrophenyl)carbonat versetzt und die Suspension 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Feststoff abgesaugt, mit Pyridin und Dichlormethan gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 11,0 g (93,9 % d. Th.)

30

Elementaranalyse:

ber.: C 39,12 H 4,24 N 11,41 Gd 21,34
gef.: C 39,61 H 4,30 N 11,77 Gd 20,87

- e) Amid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 1-Methoxy-4-
5 [(4-[2-aminoethyl]-carbamoyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

- 2,44 g (5 mmol) des im Beispiel 30c beschriebenen geschützten Amins werden in 25 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht
10 gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das hygroskopische Hydrobromid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt (2,18 g, quantitativ).
Zu 5,53 g (7,5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 30d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend
15 2,18 g (5 mmol) des Amin-Hydrobromids gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC
20 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 3,58 g (70 % d. Th.) eines farblosen Pulvers.
25 Wassergehalt (Karl.Fischer): 7,0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 49,20 H 5,50 N 10,30 Gd 16,52

gef.: C 49,00 H 5,41 N 10,53 Gd 16,22

Beispiel 30**a) 1-Dimethylamino-4-[(4-carboxy)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin**

- 5 7,81 g (25 mmol) der im Beispiel 30b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 5,1 g (100 mmol) Lithium-dimethylamid (Aldrich) 8 Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Ethylacetat und wäßriger Zitronensäurelösung verteilt und
10 die organische Phase schließlich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Diisopropylether/Eisessig = 19:1)
Ausbeute: 4,0 g (49 % d. Th.)

- 15 Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):
ber.: C 73,82 H 7,12 N 4,30
gef.: C 74,07 H 7,11 N 4,44

- 20 **b) N_α [4-(1-dimethylamino-naphth-4-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-
 N_ϵ (benzloxycarbonyl)- lysin methylester**

- 1,63 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 31a beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im
25 Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 1,62 g (5,5 mmol) H-Lys(Z)-OMe (Slotin, L.A. et al., Can. J. Chem. **55**, 4257-66 (1977)) in möglichst wenig THF zuge-
tropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei
30 Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natrium-carbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach

Eindampfen *in vacuo* wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 9:1).

Ausbeute: 2,71 g (90 % d. Th.)

5 Elementaranalyse:

ber.: C 69,86 H 7,20 N 6,98

gef.: C 69,61 H 7,08 N 6,89

- 10 c) N_ε-Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und N_α[4-(1-dimethylamino-naphth-4-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-lysine

- 3,01 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 31b beschriebenen geschützten
15 Aminosäure werden in 25 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Hydrobromid wird anschließend in Methanol gelöst, mit 25 mL 2 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raum-
20 temperatur gerührt. Anschließend wird das organische Lösungsmittel abgedampft, die wäßrige Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 8,5 eingestellt und zur Trockne eingedampft. Das entstandene N_α[4-(1-dimethylamino-naphth-4-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-lysine wird ohne weitere Reinigung umgesetzt (2,3 g, quantitativ).
- 25 Zu 5,53 g (7,5 mmol) des in Beispiel 30d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,3 g (5 mmol) des beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle
30 ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2:1). Die

vereinigten Fraktionen werden eingedampft und in wenig Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mit 4 mL Anionenaustauscher IRA 410 (OH-Form) versetzt, filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,3 g (74 % d. Th.)

5 Wassergehalt (Karl.Fischer): 10,0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 50,27 H 5,85 N 10,66 Gd 14,96

gef.: C 50,40 H 5,62 N 10,40 Gd 14,55

10

Beispiel 31

a) 1-Methoxy-4-[(4-methoxycarbonyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

15

1,57 g (10 mmol) 1-Methoxynaphthalin werden unter Stickstoff in 15 mL Nitrobenzol gelöst und mit 2,88 g (13 mmol) Indiumchlorid versetzt.

Anschließend werden 3,23 g (13 mmol) 1,4-naphthalin-dicarbonsäure-monochlorid-monomethylester (Frischkorn, Hans et al., Ger. Offen. (1978), DE

20 2715567), gelöst in Nitrobenzol, langsam zugetropft, 4 h bei 50 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die Mischung auf eiskalte konz. Salzsäure und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:

25 Hexan/Ethylacetat = 4:1).

Ausbeute: 2,64 g (71 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 77,40 H 5,41

30 gef.: C 77,42 H 5,19

b) 1-Methoxy-4-[(4-carboxy)naphth-1-oyl]-naphthalin

2,33 g (6,25 mmol) des im vorstehenden Beispiel 32a beschriebenen Methylesters werden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 25 mL 2N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und verd.

- 5 Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 2,2 g (quantitativ)

Elementaranalyse:

10 ber.: C 77,08 H 5,06

gef.: C 76,81 H 5,16

- 15 c) 1-Methoxy-4-[(4-[2-benzyloxycarbonylaminoethyl]-carbamoyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

- 1,79 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 32b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5
20 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. In einem anderen Gefäß werden gleichzeitig 1,5 g (6,5 mmol) N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin hydrochlorid (Eisenbrand, G. et al., Synthesis 1996, 1246-1258) in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat
25 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird in THF gelöst und zu der oben beschriebenen Reaktion bei -15°C zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase
30 wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2,25 g (84 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 73,86 H 6,01 N 5,22

5 gef.: C 73,53 H 5,81 N 5,23

d) Amid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 1-Methoxy-4-[(4-[2-aminoethyl]-carbamoyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

2,68 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 32c beschriebenen geschützten Amins werden in 3 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 mL Ether wird die entstandene Suspension über 15 Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das hygroskopische Hydrobromid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt (2,42 g, quantitativ).

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 21d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,42 g (5 20 mmol) des Amin-Hydrobromids gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. 25 Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 3:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,31 g (78 % d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl.Fischer): 8,3 %

30

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 52,21 H 5,18 N 9,69 Gd 15,54

gef.: C 52,05 H 4,94 N 9,88 Gd 15,12

Beispiel 32

- 5 a) $N_\alpha[4-(1\text{-methoxynaphth-4-oyl})\text{naphth-1-oyl}]\text{-N}_\epsilon(\text{t-butoxycarbonyl})\text{-lysine t-butylester}$

- 17,92 g (50 mmol) der im Beispiel 32b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol)
- 10 Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 16,63 g (55 mmol) H-Lys(Boc)-OtBu (Wakimasu, M. et al., Chem. Pharm. Bull. **29**, 2592-2597 (1981)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne
- 15 eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen *in vacuo* wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 10:1).
- 20 Ausbeute: 34,4 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 71,45 H 6,63 N 4,39

gef.: C 71,39 H 6,41 N 4,28

25

- b) $N_\alpha[4-(1\text{-methoxynaphth-4-oyl})\text{naphth-1-oyl}]\text{-lysine}$

- 3,19 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 33a beschriebenen geschützten
- 30 Aminosäure werden in 30 mL Trifluoressigsäure suspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, sorgfältig mit Ether gewaschen

und anschließend in Gegenwart von KOH im Hochvakuum auf Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 2,5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

5 **Elementaranalyse:**

ber.: C 71,29 H 6,60 N 5,73

gef.: C 71,04 H 6,41 N 5,70

c) N_ϵ -Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure]

10 und N_α [4-(1-methoxynaphth-4-oyl)naphth-1-oyl]-lysin

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 21d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 ml Triethylamin und anschließend 2,5 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 32b beschriebenen Lysinderivats gegeben.

15 Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off : 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser =
20 3:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,7 g (78 % d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl.Fischer): 8,5 %

25 **Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):**

ber.: C 52,40 H 5,50 N 8,91 Gd 14,29

gef.: C 52,18 H 5,35 N 8,88 Gd 13,96

30 **Beispiel 33**

a) 2-Brom-terephthalsäure-mono-tbutylmonoester

50 g (184,4 mmol) 2-Brom-4-methyl-benzoesäure-tbutylester [dargestellt aus dem Säurechlorid durch Veresterung mit tButanol analog Org. Synth. Coll. Vol. III, 142 (1955); IV., 263 (1963)] und 63,2 g (400 mmol) Kaliumpermanganat werden in 400 ml Wasser suspendiert und auf 50°C erhitzt. Man rührt 8 Stunden bei 50°C. Man filtriert vom ausgefallenen Braunstein ab und stellt den pH-Wert des Filtrats mit 2N Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 2,8. Man extrahiert 2 mal mit 300 ml Essigsäureethylester, vereinigt die organischen Phasen, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zu Trockne ein.

Ausbeute: 54,2 g (98 % der Theorie) eines farblosen Feststoffes

10

Elementaranalyse:

Ber.: C 48,02 H 4,03 Br 26,62

Gef.: C 48,14 H 4,10 Br 26,81

15

b) 2-Brom-terephthalsäure-4- (8-chinolinylester) - tbutylester

50 g (166,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33 a und 24,2 g (166,6 mmol) 8-Hydroxychinolin werden in 500 ml Dichlormethan gelöst. Bei 0°C gibt man 34,4 g (166,6 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 5 Stunden bei 0°C. Man läßt auf Raumtemperatur kommen, filtriert den ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Diethylether/n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 60,0 g (87 % der Theorie)

25

Elementaranalyse:

Ber.: C 60,88 H 4,38 Br 19,29

Gef.: C 60,99 H 4,50 Br 19,16

30

c) 2-Methoxy-6-[(3-brom-4-tbutyloxycarbonyl)-benzoyl]-naphthalin

Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 3,65 g (150 mmol) Magnesium und 35,69 g (150 mmol) 2-Methoxy-6-brom-naphthalin in 200 ml Tetrahydrofuran,

5 tropft man bei -50°C eine Lösung von 62,14 g (150 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 32b, gelöst in 200 ml Tetrahydrofuran zu. Man rührt 3 Stunden bei -50°C und läßt anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 800 ml Wasser zu und stellt durch Zugabe von Zitronensäure auf pH 3,5. Es wird 2 mal mit 500 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Essigsäureethylester= 20:1).

Ausbeute: 35,8 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffes

10

Elementaranalyse:

Ber.: C 62,60 H 4,80 Br 18,11

Gef.: C 62,48 H 4,91 Br 18,02

15

d) 2-Methoxy-6-[[2-methoxycarbonyl]-ethyl-4-tertbutyloxycarbonyl]-benzoyl]-naphthalin

20 Zu einer Mischung aus 44,13 g (100 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33c 11,56 g (10 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (Tetrahedron Lett. 1992, 33, 4859; J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 7292) und 30,4 g (300 mmol) Triethylamin in 400 ml Dimethylformamid gibt man 25,8 g (300 mmol) Acrylsäuremethylester und rührt 5 Stunden bei 70°C . Man gibt 500 ml Wasser zu und läßt auf Raumtemperatur kommen. Man stellt durch Zugabe von 1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 6 und extrahiert 2 mal mit 500 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 300 ml Methanol gelöst und 5 g Palladium-Katalysator (10 Pd/C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur unter Normaldruck. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Essigsäureethylether= 20:1).

30

Ausbeute: 33,64 g (75 % der Theorie) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

Ber.: C 72,30 H 6,29

Gef.: C 72,42 H 6,40

5

e) 2-Methoxy-6-[[3-(2-hydrazinocarbonyl)-ethyl-4-tbutyloxycarbonyl]-benzoyl]-naphthalin

10 Zu einer Lösung aus 24,43 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33d, gelöst in 100 ml Methanol, gibt man 5,51 g (110 mmol) Hydrazinhydrat zu und kocht 8 Stunden unter Rückfluß. Man destilliert die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum ab und kühlt auf 0°C ab. Dabei kristallisiert die Titelverbindung aus. Man filtriert ab und trocknet im Vakuum bei 40°C.

Ausbeute: 40,8 g (91 % der Theorie) eines farblosen Feststoffes

15

Elementaranalyse:

Ber.: C 69,63 H 6,29 N 6,25

Gef.: C 69,76 H 6,38 N 6,37

20

f) Hydrazid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-Methoxy-6-[[3-(2-hydrazinocarbonyl)-ethyl-4-tbutyloxycarbonyl]-benzoyl]-naphthalin

25

20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA, DE 19652386), 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml

30 Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 14,24 g (31,76 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 33e zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man

gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran. Nach Eindampfen der

5 Fraktionen erhält man 27,95 g (83 % der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 8,5 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

10	Ber.:	C 50,98	H 5,32	Gd 14,83	N 9,25
	Gef.:	C 51,11	H 5,44	Gd 14,95	N 9,37

g) Hydrazid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-Methoxy-6-[[3-(2-hydrazinocarbonyl)-ethyl-4-carboxy]-benzoyl]-naphthalin, Natriumsalz

15

21,21 g (20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33 f werden in 150 ml

20 Trifluoressigsäure gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen im Vakuum, wird der Rückstand in 400 ml Wasser gelöst und der pH-Wert durch

25 Zugabe von 2 N Natronlauge auf pH 7,6 gestellt. Die Lösung wird filtriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 19,46 g (95 % der Theorie) eines farblosen, amorphen Pulvers

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

30	Ber.:	C 48,09	H 4,43	N 9,57	Gd 15,36	Na 2,24
	Gef.:	C 48,00	H 4,50	N 9,69	Gd 15,51	Na 2,31

Beispiel 34

- a) Hydrazid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-Methoxy-6-[[3-(2-hydrazinocarbonyl)-ethyl-4-carboxy]-cyclohexylcarbonyl]-naphthalin, Natriumsalz

Zu einer Lösung aus 21,21 g (20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33f in 200 ml Wasser gibt man 10 g Raneynickel und hydriert bei 50°C und einem Druck von 3 bar Wasserstoff im Autoklaven. Man filtriert vom Nickel ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril). Die Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 18,95 g (92 % der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 47,80 H 4,99 N 9,52 Gd 15,27 Na 2,23

Gef.: C 47,65 H 5,10 N 9,66 Gd 15,40 Na 2,30

Beispiel 35

Herstellung von Mangan(II)- und Eisen(III)-Komplexen

Die Herstellung der Mangan und Eisenkomplexe erfolgt aus den zuvor beschriebenen Gadoliniumkomplexen. Hierzu werden z.B. 10 mmol einer Gd-Komplexverbindung in 100 ml Wasser gelöst und pro Gd-Ion 2 Äquivalente Oxalsäure zugegeben. Man versetzt mit 1 ml konz. Salzsäure und rührt 3 Stunden bei 70 °C.

Man kühlt auf 0°C ab, filtriert vom ausgefallenem Gadoliniumoxalat ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an RP-18 gereinigt (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran).

Die so erhaltenen Komplexbildner werden in Wasser gelöst und entweder mit frisch gefälltem Eisen(III)hydroxid oder mit Mangancarbonat bei 80°C (3 Stunden) umgesetzt. Im Falle von Mangan wird noch abschließend der pH der Lösung auf pH 7,4 gebracht (mit NaOH).

- 5 Die Lösungen werden filtriert und anschließend gefriergetrocknet.
Man erhält die Eisen(III)-Komplexe als dunkelgelb bis braune amorphe Feststoffe.
Die Mangan(II)-Komplexe sind farblose amorphe Feststoffe.

Beispiel 36

10

Bestimmung der Relaxivity R1 [$\text{L}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$] und der R2 [$\text{Lmmol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$]

Gerät: Minispec PC 20

Messung bei 40°C; 0,47 Tesla

T1-Sequenz: 180°-TI-90°, Inversion Recovery

15

Substanz	Konz. im Ansatz [mmol/L]	Medium	R1	R2
4	0.22 – 0.88 n = 3	Rinder- plasma	17,0 ± 0,1	20,2±0,6
11	0.22 – 0.88 n = 3	Rinder- plasma	22,8±0,8	29,2±1,1
1c, DE 4232925	0.05 – 0.5 n = 3	Rinder- plasma	15,3±0,3	16,3±0,2

Beispiel 37

MRI Experimente an Tieren mit induziertem Myokardinfarkt

- 5 Die Anreicherung im Myokardinfarkt und das nekroseselektive Enhancement wurde nach einmaliger intravenöser Applikation der Substanz von Beispiel 13 an Tieren mit experimentell erzeugtem Myokardinfarkt untersucht.

- Die Induktion der Herzinfarkte erfolgte an narkotisierten (Domitor®/Dormicum®, i. m.) Ratten (Shoe. Wistar, Schering SPF, ca. 300 g Körpergewicht) durch
- 10 Okklusion der linken Koronararterie. Die Kontrastmittelapplikation (Dosis: 100 µmol Gd pro kg Körpergewicht) erfolgte jeweils ca. 24 h nach der Infarkt-induktion. Die Tiere wurden ca. 24 h nach Substanzapplikation (im MR-Tomographen) durch eine Narkotikaüberdosis getötet und sofort MR-tomographisch (Siemens Allegra, 1.5 Tesla; SE-Sequenz, T_R : 400 ms, T_E : 6 ms,
- 15 NEX: 4, Ma: 128*128, FOV: 7*7 cm, SD \approx 2.5 mm, je 1 Schicht axial) untersucht. Zur Verifizierung des Infarktes (Größe und Lage) wurde direkt nach den MRT-Experimenten das Herz präpariert, in Scheiben geschnitten und anschließend eine NBT (nitro blue tetrazolium chlorid) Vital-Färbung durchgeführt. Für die Quantifizierung der Substanzanreicherung wurden, basierend auf der
- 20 Färbungsreaktion, die vitalen (gefärbt) Myokardareale von den nekrotischen (ungefärbt) separiert und für die Metallgehaltsbestimmung entsprechend aufgearbeitet. Die Bestimmung der Metallgehalte erfolgte mittels „inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy“ (ICP-AES). Die Infarktanreicherung wurde aus den Gd-Konzentrationen in den Geweben wie
- 25 folgt berechnet: Infarktanreicherung = Gd-Konzentration im Infarktareal / Gd-Konzentration im „normalen“ Myocard.

- Ohne Substanzapplikation ist das infarzierte Areal im MR-Tomogramm nicht vom „normalen“ Myocard zu unterscheiden, da sich beide Areale isointens darstellen (s. Fig. 1; in vivo MRT eines Tieres ohne KM-Applikation). Nach
- 30 Applikation der Substanz war jeweils ein deutliches Enhancement im nekrotischen Areal des Myokards festzustellen (s. Fig. 2) und der Infarkt konnte

-79-

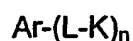
sehr gut vom intakten (vitalen) Myocard abgegrenzt werden. Die Kontrastierung des nekrotischen Areals im MRT-Experiment korrelierte sehr gut mit den Ergebnissen der histologischen NBT ("Vital"-) Färbung. Der Anreicherungsfaktor (Infarkt / „normales“ Myocard.) wurde zu 3.6 ± 0.4 bestimmt.

5

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



worin

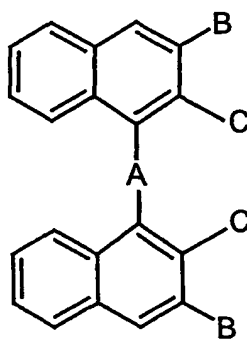
K einen cyclischen nicht-radioaktiven Metallkomplex vom DOTA-Typ,

10 L einen Linker,

Ar einen aromatischen Rest, der mindestens einen polykondensierten Aromaten enthält und

n die Ziffern 1 oder 2 bedeuten.

15 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Ar für einen Rest



20 mit der Bedeutung

A: eine direkte Bindung ,

eine Methylengruppe $-\text{CH}_2-$,

eine Dimethylenethergruppe $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

B: ein Wasserstoffatom ,

25 eine Carbonylgruppe $-\text{CO}-$,

C: eine Hydroxylgruppe $-\text{OH}$,

eine Sauerstofffunktion $-O-$,

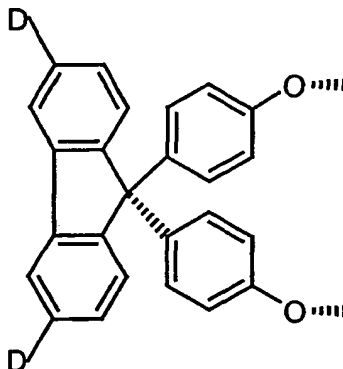
eine Ethergruppe $-OR^1$, worin R^1 einen Alkylrest mit 1-3

Kohlenstoffatomen bedeutet ,

wobei die Substituenten B und C im Molekül jeweils identisch sind,

5

für einen Rest



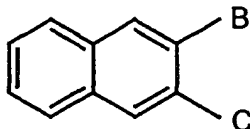
mit der Bedeutung

D: ein Wasserstoffatom ,

10

eine Ethergruppe $-OR^1$, mit R^1 in der oben genannten Bedeutung ,

für einen Rest



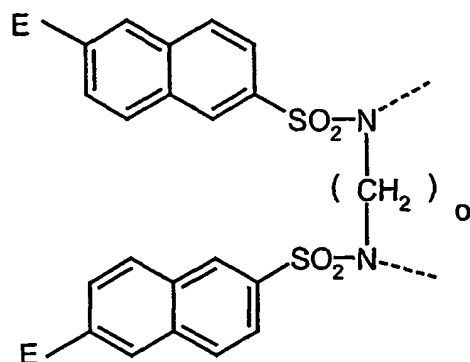
mit der Bedeutung

15

B und C wie oben beschrieben,

für einen Rest

-82-



mit der Bedeutung

E: ein Wasserstoffatom ,

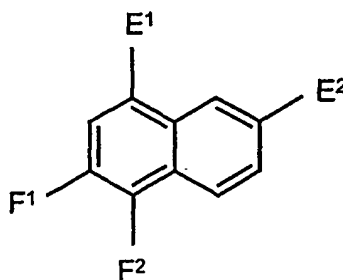
eine Ethergruppe - OR¹ ,

5 eine Dialkylaminogruppe N(R¹)₂, wobei R¹ die oben genannte
Bedeutung hat ,

o : eine Zahl zwischen 2 - 10 ,

für einen Rest

10

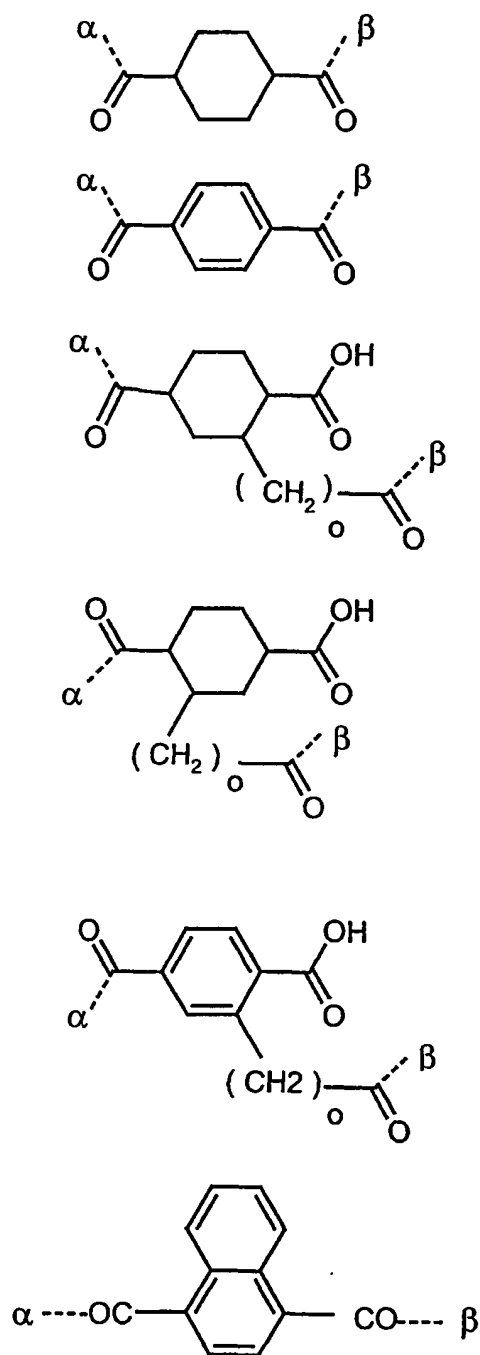


mit der Bedeutung

E¹ , E² : unabhängig voneinander in der Bedeutung von E,

15 F¹ , F² : unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom H oder die
Reste

-83-

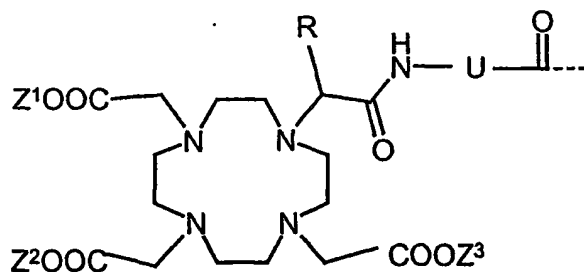


mit o in der oben genannten Bedeutung
steht, und der Maßgabe, daß einer der Substituenten F^1 oder F^2 für ein
Wasserstoffatom steht und daß α die Bindungsstelle in Richtung zum
Aromaten

und β die Bindungsstelle in Richtung zum Metallkomplex bezeichnet.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
 L für einen Linker in der Bedeutung einer Hydrazingruppe -NHNH-, einer C₂-
 5 C₂₀-Kohlenstoffkette mit terminalen -NH-, die linear oder verzweigt, gesättigt
 oder ungesättigt sein kann und gegebenenfalls durch 1-6 Sauerstoffatome, 1-2
 Phenylgruppen, durch 1-2 Cyclohexylidengruppen, durch 1-2 Gruppen -NH-
 CO- oder -CONH-, durch 1-2 Gruppen -CH₂CONHNH- oder -NHNHCOCH₂-
 unterbrochen und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Hydroxylgruppen mit 1-
 10 2 Methoxygruppen, mit 1-2 Carboxygruppen,
 steht.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
 K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II



(II)

mit der Bedeutung

R : ein Wasserstoffatom ,

eine Methylgruppe,

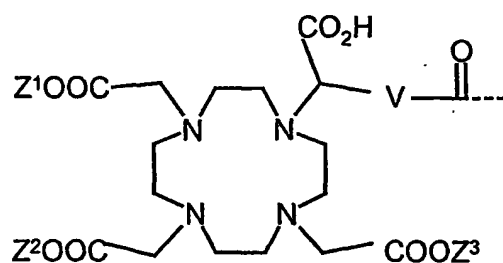
Z¹, Z², Z³ : ein Metallionenequivalent der Ordnungszahlen 25, 26 sowie 58-
 70,

U : eine C₁ - C₁₀- Kohlenstoffkette , linear oder verzweigt , gesättigt
 oder ungesättigt, gegebenenfalls durch 1-2 Sauerstoffatome ,durch
 eine Phenylgruppe , durch eine Cyclohexylidengruppe , durch
 ein oder zwei Gruppen -NH-CO-oder -CONH - unterbrochen ,
 25 gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei -CO₂H - Gruppen,

-85-

mit ein bis drei Hydroxylgruppen, ein bis drei Methoxy- oder Alkoxygruppen,

oder für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel III



(III)

mit der Bedeutung

Z^1, Z^2, Z^3 : wie oben angegeben.

V : eine Phenylen - , Phenylenoxymethyl - , $-\delta\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-}\gamma$ - Gruppe wobei γ die Bindungsstelle in Richtung zum Aromaten und δ die Bindungsstelle in Richtung zum Metallkomplex angibt ,
eine $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ Kohlenstoffkette , linear oder verzweigt , gesättigt oder ungesättigt, gegebenenfalls unterbrochen durch ein bis zwei Sauerstoffatome , durch eine Phenylengruppe , durch eine Cyclohexylidengruppe , durch ein oder zwei Gruppen $-\text{NH-CO}-$ oder $\text{CONH}-$, gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei CO_2H -Gruppen mit ein bis drei Hydroxylgruppen , ein bis drei Methoxy-oder Alkoxygruppen

steht.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

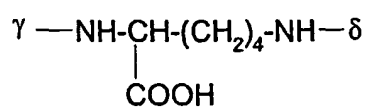
L für einen Rest

$-\text{NH-NH}-$

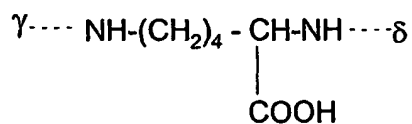
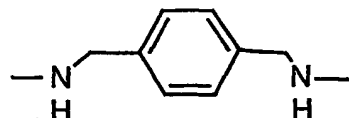
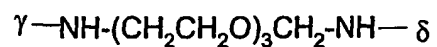
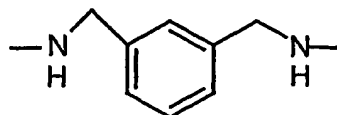
$\gamma\text{-CH}_2\text{-CONH-NH-}\delta$

-86-

- $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-}$
 $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-}$
 $\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-NH-}$
 $\text{-NH-(CH}_2)_5\text{-NH-}$
 5 $\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-NH-}$
 $\gamma\text{-NH-(CH}_2)_k\text{-CONH-(CH}_2)_m\text{-NH-}\delta$ mit $k=1-10$; $m=0-10$,
 $\gamma\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}\delta$



10



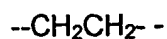
steht und γ und δ die in Anspruch 4 genannte Bedeutung haben.

15

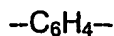
6. Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß
 U für eine Gruppe



20



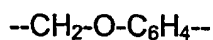
-87-



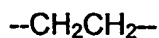
steht.

5

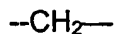
7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß V für eine Gruppe



10



15



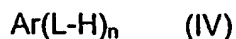
steht.

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Zentralion des Metallkomplexes K ein Gadolinium-, Eisen- oder Manganion ist.

20

9. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.
10. Verwendung von mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln für das Nekrose- und Infarkt-MR-Imaging.
11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel IV

30



mit Komplexen oder Komplexbildnern der allgemeinen Formel V

-88-



worin

Ar, L, K, und n die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und X^* für eine Hydroxygruppe oder eine die Carbonsäure aktivierende Gruppe steht,
5 umsetzt und gegebenenfalls (sofern $K-X^*$ für einen Komplexbildner steht) anschließend in an sich bekannter Weise mit einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 25,26 oder 58-70 umsetzt und gegebenenfalls anschließend in den so erhaltenen Komplexen noch vorhandene acide Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Kationen
10 von anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert.

12. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Mittel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man den in Wasser oder physiologischer
15 Salzlösung gelösten oder suspendierten Metallkomplex, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, in eine für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Form bringt.

Fig. 1

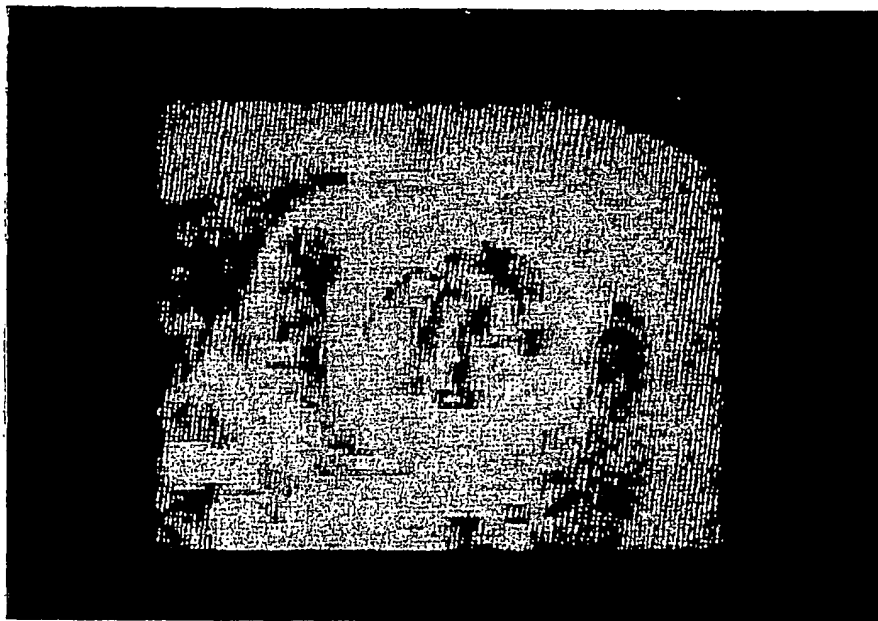


Fig. 1: Ohne Kontrastmittel (in vivo MRI)

Fig. 2

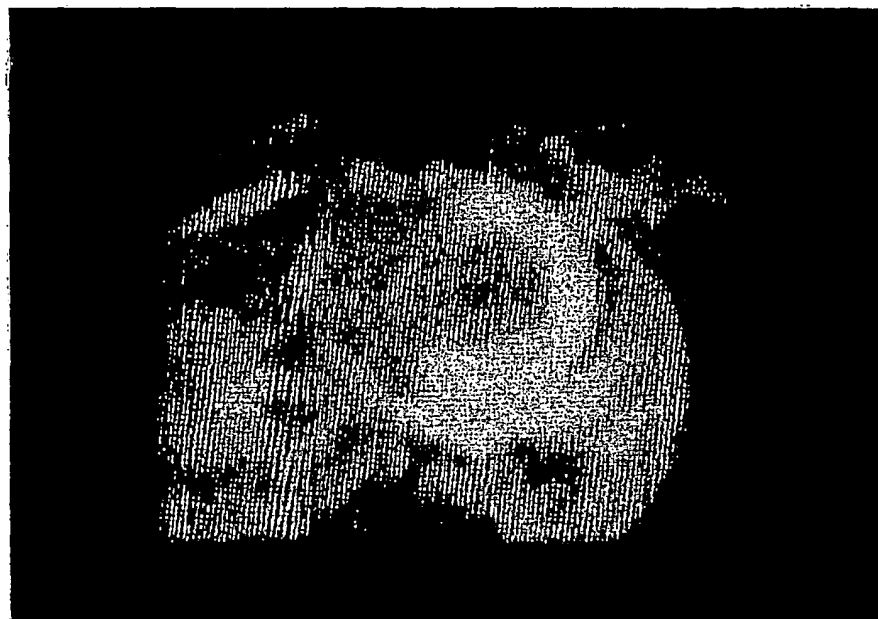


Fig. 2: ca. 24 h p.i. (post mortem MRI)